BP-188E

Backgrounder

HUMAN GENE THERAPY

THOMAS CURREN
SCIENCE AND TECHNOLOGY DIVISION

NOVEMBER 1988

Library of Parliament
Bibliothèque du Parlement

Research Branch

90-01912/

The Research Branch of the Library of Parliament works exclusively for Parliament, conducting research and providing information for Committees and Members of the Senate and the House of Commons. This service is extended without partisan bias in such forms as Reports, Background Papers and Issue Reviews. Research Officers in the Branch are also available for personal consultations in their respective fields of expertise.

© Minister of Supply and Services Canada 1989

Cat. No. YM32-2/188E
ISBN 0-660-13293-1

CE DOCUMENT EST AUSSI
PUBLIÉ EN FRANÇAIS

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

TABLE OF CONTENTS

Page

INTRODUCTION 1

GENETICS AND INHERITANCE 3

GENETIC DISEASES 6

A. Single Gene Diseases 7

B. Sex-Linked Diseases 9

C. Chromosome Disorders 10

D. Multigenic Diseases 10

MOLECULAR GENETICS: DNA AND GENES 11

SOMATIC CELL GENE THERAPY 14

A. The Retroviral Vector 17

B. Constraints and Potential Problems 20

DIAGNOSIS OF GENETIC DISEASE: PRENATAL AND CARRIER SCREENING 21

A. Prenatal Diagnosis and Screening 22

B. Carrier Screening 26

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

Page

SOCIAL AND ETHICAL ISSUES 27

A. Somatic Cell Versus Germ Line Gene Therapy 27

B. Prenatal Screening 33

C. Carrier Screening 35

SELECTED BIBLIOGRAPHY 39

GLOSSARY OF TERMS 40

CANADA

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

HUMAN GENE THERAPY

INTRODUCTION

Humankind is subject to a great variety of diseases, many caused by infectious agents such as bacteria and viruses, and others whose causes have not been determined. A third group of diseases includes those caused by a defective gene, or genes. In genetic disease, a portion of an individual's inherited genetic complement is abnormal and produces an observable symptom, or symptoms, denoting a diseased condition. Such genetic diseases range in effect from the trivial to the extremely serious. In the most severe cases, gross disability and/or premature death are the characteristic manifestations.

It is estimated that 1-2% of newborn infants suffer from some specific genetic defect.(1) In recent years, the extension of knowledge of human genetics and molecular biology has allowed scientists to identify some of the specific genes which are responsible for inherited diseases. With the ability to identify disease-causing genes has come the potential to correct the molecular defect which caused the disease in the first place.

Medical science has been able for some time to treat successfully certain genetic diseases, including juvenile-onset diabetes and some physical defects, through the use of therapeutic chemicals, diet, or surgical techniques. Gene therapy, however, involves medical intervention of a qualitatively different type wherein the actual cause of the disorder is identified, targeted and then corrected at the molecular level.

---

(1) Office of Technology Assessment (OTA), Human Gene Therapy: Background Paper, Congress of the United States, Washington, D.C., 1984, p. 1.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

For the purposes of this paper, "human gene therapy" will be defined as follows:

> the deliberate administration of genetic material into a human patient with the intent of correcting a specific defect.(2)

The type of genetic defects discussed in this paper are those typically recognized as diseased conditions. Such general characteristics as intelligence, behaviour and physical appearance, traits which are governed by a multiplicity of genes, and which, moreover, are usually assessed in highly subjective terms, will be specifically excluded from this discussion.

Gene therapy techniques can be segregated into two categories: somatic cell gene therapy and germ line gene therapy.

In the first category are those prospective techniques which seek to correct a genetic defect through the modification of somatic, or non-reproductive, cells; such therapeutic intervention, although it will cause a permanent and reproducible change in the individual, will not affect the reproductive cells and will not, therefore, be passed on to future generations.

In contrast, germ line gene therapy would seek to correct a genetic defect in such a manner that not only would the treated individual be cured, but the change would be inherited by the individual's progeny. In this case, the therapeutic intervention would effect a small but permanent alteration in the patient's genetic make-up and, by extension, in the human gene pool.

The issue of human gene therapy is, for many people, highly charged, partly because it is technically a radically new step in medical practice and partly because the recombinant DNA technology that underwrites the proposed therapy is very complex and sometimes controversial. Also, there is a feeling among segments of the general public that the genetic manipulation of humans is simply not an acceptable activity.

There are a number of other issues associated with gene therapy which are also pertinent to the present discussion. One is

---

(2) Ibid., p. 2.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

controversial in itself: the practice of prenatal screening to identify genetic defects, or other abnormalities, in the fetus. Although there is a small risk of accidental miscarriage associated with some of the screening techniques, the principal concern centres on the possibility of a woman's choosing to have an abortion in the event that the fetus is diagnosed as having a major defect, genetic or otherwise. For many people in Canadian society, this creates a serious moral dilemma.

There have been suggestions, though very limited clinical evidence, that some genetic defects or characteristics may predispose individuals to environmental illnesses through a greater sensitivity to chemical contaminants or ionizing radiation. Such suggestions nave implications for those who work in certain occupational situations wnere a quantifiable level of exposure to hazardous substances is an inescapable reality.

Gene therapy is based on complex technology and on continuing research at the frontiers of medical and biological science. Inevitably, the technology has given rise to concerns about certain social and ethical issues that are, or will be, involved. This paper provides an introduction to the technology and the science upon whicn it is based. Some of the important social and ethical questions are identified and briefly discussed.

An effort has been made to frame the discussion in language that the non-scientist will understand, but it is inevitable tnat some complex technical concepts and terminology have been included. An extensive glossary of terms is appended to the paper, as well as a list of selected references which will amplify many of the important points.

GENETICS AND INHERITANCE

All living creatures are composed of cells, tne basic integrated units of biological activity. All living organisms are capable of reproduction, ensuring the perpetuation of the species througn tne birtn of successive generations. The organic thread that systematically binds each succeeding generation to its parent through shared pnysical

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

characteristics is deoxyribonucleic acid, DNA, a complex chemical substance in the nucleus of a cell which contains the hereditary information in all but the most primitive organisms.

In humans, as in all highly-developed organisms, tne DNA is contained in the cell nucleus in discrete structures known as chromosomes. Human cells have 23 pairs of chromosomes, for a total of 46. All of tne essential genetic information for the life and reproduction of tne human species is contained in the chromosomes. These microscopic structures, then, constitute the human genome.

Most higher organisms, including humans, contain cnromosomes in pairs, a condition known technically as the diploid state. Reproductive cells, the sperm and egg cells, contain only a single set of 23 cnromosomes, a state known as haploid. In the process of reproduction, wnen tne sperm and egg cells unite through fertilization, the two haploid cells form a diploid zygote which, through cell division, eventually produces an embryo and, ultimately, a newborn child. The gender of tne resultant individual is determined by the sex chromosomes, one each from tne egg and the sperm cell. Each egg cell will have one X chromosome; each sperm cell will have either an X or a Y chromosome. A pair of X cnromosomes will produce a female offspring and an X-Y combination will produce a male. Thus, the sex of the offspring will be determined by the male parent. A significant fact about the human genome is that the X chromosome is mucn larger than the Y. Therefore, visual study of the chromosomes in tne diploid cell will reveal the sex of the individual. Sex-typing can be done with fetal cells in a standard prenatal diagnostic procedure.

A normal human cell has one pair of sex chromosomes and 22 pairs of non-sex chromosomes, known as autosomes. The individual units of inheritance, the genes, are contained in the chromosomes. The subject of genetics and inheritance is complex, but for the purposes of tnis paper some basic facts will be sufficient for an appreciation of tne significant points and will prepare the reader for a discussion of genetic disease and gene therapy.

Most people are familiar with the fact that the basic laws of inheritance were originally discovered by a 19th century Austrian monk

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

and botanist named Gregor Mendel. Mendel's classic studies of the inheritance of certain traits in peas opened the door to our present understanding of genetics. Some traits, such as flower colour in the pea plants studied by Mendel, are governed by single genes and are known as single gene traits. With such traits, the pattern of inheritance is usually simple and therefore easily studied.

Many traits, however, are determined by the interactions of several genes. These multigene traits do not follow the simple Mendelian patterns of inheritance and are typically difficult to study. Many common human characteristics, including eye colour, height and intelligence, for example, are multigenic or polygenic.

Because chromosomes are present in pairs, the genes that govern the various human traits and characteristics also exist in pairs. (An obvious exception to this rule occurs in the male where the two sex chromosomes, the X and Y, are different and complementarity is lacking for the X chromosome. This is discussed below.) The paired nature of genes produces a complication in inheritance because genes may be either dominant or recessive.

A recessive gene will only be expressed if it is paired with a similar recessive gene, a condition known as the double recessive. If a recessive gene is paired with a dominant gene, the effect of the former will be masked, either completely or in part. Where the two genes in a pair are identical, for example in the double recessive condition, the individual is said to be homozygous for that gene; where the genes are different, the term heterozygous is used.

Certain traits (and diseases, also) are governed by genes on the X chromosome. This is significant for males because they possess only one X chromosome (contributed by the mother) and lack at least part of the balancing set of genes that females have by virtue of their possession of a second X chromosome. There are few specific traits, other than the obvious one of sex determination, and no known diseases, carried in genes on the Y chromosome.

It is necessary also to recognize that an individual's overall characteristics and performance are governed by a complex

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

interaction of genetic inheritance and environmental influences. Height is a good example. Maximum potential height is governed by the genes, but the expression of the genetic potential is profoundly influenced by a number of factors, especially the nutritional status of the individual during the growing years. Basic intelligence is also governed by inheritance, but the level of expressed intelligence in any individual is, to a large degree, determined by such environmental factors as early nutritional and health status, environment, and education.

The total genetic complement of the human being is the product of complex evolutionary processes which occurred over the millennia. The "ideal" human organism would contain a perfectly balanced and integrated genome, with each gene functioning normally to produce a totally healthy individual. Such an ideal individual does not exist because the genetic material, DNA, is subject to random changes in its molecular structure. These changes are called mutations and, although small, they are usually deleterious, and sometimes significantly so, causing some abnormality in function or structure in the affected individual. When the mutation is significant enough to cause a discernible metabolic or physical defect, as might happen, for example, if an abnormal enzyme were produced by the body, the defect would be classed as a genetic disease.(3)

GENETIC DISEASES

The idea that some human diseases might be genetic in nature and follow a definite pattern of inheritance was first advanced by a British physician and scientist, Archibald Garrod, around the turn of the century.(4) Garrod suggested that some human diseases might be due to

---

(3) An enzyme is a complex protein produced by living cells and which catalyzes specific biochemical reactions in the body.

(4) OTA (1984), p. 13.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

"inborn errors of metabolism" and, further, that such biochemical defects could be caused by genetic abnormalities whose inheritance pattern mignt follow the Mendelian principles.

Garrod's postulation has proved to be correct and a number of genetic diseases have been shown to be due to abnormal proteins whose synthesis in the body is governed by similarly abnormal genes. The first biochemical or molecular disease described was a blood disease, sickle cell anemia, in which an abnormal hemoglobin protein was found to be the causal factor.(5)

There are almost four thousand single-gene, or monogenic, human genetic diseases;(6) fortunately, most are extremely rare. Single-gene diseases are those in which the disease syndrome is caused by one abnormal gene. In this group, there are both dominant and recessive diseases. In the former example, the disease will be expressed wnen only one of the two chromosomes in a pair carries the abnormal gene. In a recessive disease, both chromosomes must carry the abnormal gene for tne disease to be present. More than 500 genetic diseases are single-gene recessive disorders.

Some genetic diseases are described as sex-linked because the abnormal gene is located on the X chromosome. Many genetic diseases are multigenic or polygenic; that is, a number of interacting genes cause the disease. Examples of the various types of diseases are described below.

A. Single Gene Diseases

ADA Deficiency: ADA stands for adenosine deaminase, an enzyme whose absence from the body leads to metabolic errors that in turn cause inhibition of the immune system. The disease is an autosomal dominant disorder; that is, the gene is located on an autosome (non-sex

(5) Linus Pauling et al, "Sickle Cell Anemia: A Molecular Disease," Science, Vol. 110: 543-548, 1949.

(6) Eve K. Nichols, Human Gene Therapy, Harvard University Press, 1988, p. 17.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

chromosome) and only one chromosome in the pair need carry the defective gene for the disease to be expressed. ADA deficiency is manifested at birth and the affected children die within two years without treatment. This is a rare disease; there are 40 to 50 cases reported worldwide eacn year.

Huntington Disease: Also known as Huntington chorea, this disease does not become evident until the victim is between 30 and 50 years of age. The disease is invariably fatal and death is caused by progressive deterioration of brain tissue. Symptoms of the disease include dementia and disorders of movement. The disease is an autosomal dominant, and occurs in an estimated one in 10,000 live births.

Polycystic Kidney Disease: A dominant disorder, polycystic kidney disease involves a progressive deterioration of kidney function which is associated with the development of large numbers of cysts witnin the kidneys.

Cystic Fibrosis: An autosomal recessive disorder, CF is tne most common life-threatening genetic disease of children, affecting about one in every 1,800 births in Canada. The specific cause of CF is not known and the disease is incurable. Treatment methods have improved in recent years but most victims die before age 30. CF is characterized by production of thick, glue-like mucus which causes respiratory and digestive problems. Death is caused by mucus in the lungs and a deficiency in pancreatic function.

PNP Deficiency: PNP stands for the enzyme purine nucleoside phosphorylase. The absence of this enzyme results in metabolic disorders which cause a breakdown in the immune system in a manner somewnat similar to ADA deficiency (described above). PNP deficiency is an autosomal recessive disorder which is extremely rare; only about 9 cases are reported each year.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

Tay Sachs Disease: An autosomal recessive disorder, this disease affects newborn children and causes retardation of development, paralysis, dementia and blindness. Death is inevitable, usually occurring before the child reaches the age of four. The defective gene governs the production of an enzyme, hexosaminidase A, which is involved in the metabolism of brain tissue. The defective gene has both an ethnic and geographical link, being found in highest frequency among Ashkenazic Jews of Eastern European origin. In the United States, the number of cases per year has dropped to about 10 as a result of a successful carrier-screening program.

B. Sex-Linked Diseases

Muscular Dystrophy (Duchenne Type): This is an X-linked disorder caused by a recessive gene. It therefore mostly affects males. Females may carry the defective gene on one X-chromosome but the effects would be masked if there were a normal gene on the second X-chromosome. The disease affects muscle metabolism and usually causes death by age 20. The disease is found in one in about 7,000 live births.

Hemophilia: This so-called "bleeders" disease was once fairly common among European royal families where marriages between closely related individuals were frequent. The disorder is caused by recessive genes which are X-linked. The disease is most often seen in males and is typically transmitted by females who are carriers of the genes, but are themselves without symptoms. Hemophilia occurs in about one in 10,000 live births.

Lesch-Nyhan Syndrome: This is an X-linked disease which is caused by a deficiency in the enzyme, hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HPRT). The disease is particularly tragic in that children are affected and the syndrome is characterized by compulsive self-mutilation and other mental and behavioural disorders. A rare disease, Lesch-Nyhan syndrome occurs in one in 100,000 live births.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

C. Chromosome Disorders

Some serious genetic diseases are the result of abnormal numbers of chromosomes in the cells. This group includes disorders in botn the autosomes and sex chromosomes.

Down Syndrome: Once called "mongolism", Down syndrome is caused by an extra copy of chromosome number 21, a condition known as "trisomy". The most serious symptoms are mental retardation, congenital heart defects, increased susceptibility to infection, and shortened life span.

Klinefelter Syndrome: A disorder in males caused by one or more extra X chromosomes, most often the XXY configuration. Symptoms include infertility, small testes, poorly developed secondary sex cnaracteristics, and, in many victims, subnormal intelligence.

Turner Syndrome: A disorder in females usually caused by tne lack of one X chromosome. Symptoms include short stature, webbing of tne neck and failure of secondary sexual development. Intelligence is normal.

D. Multigenic Diseases

Included in tnis category are a number of diseases wnicn are not only caused by defective genes but may also be influenced by environmental factors, including diet and such habits as smoking. Atnerosclerosis, for example, is the most common form of arteriosclerosis ("hardening of the arteries") and is characterized by localized deposits of fatty material (lipids) in tne walls or the chambers of blood vessels. Tne disease can be the result of defects in lipid (fat) metabolism, many of whicn have a genetic basis. Also, some human cancers and mental illnesses are suspected of being caused by a number of genes acting in concert. Environmental factors are possibly important in these diseases, also.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

MOLECULAR GENETICS: DNA AND GENES

In 1953, an American geneticist, James Watson, and Francis Crick, a British biophysicist, working together at Cambridge University, postulated the molecular structure of DNA. Building upon decades of research into the molecular basis of genetics and inheritance, their discovery of the structure of DNA set the stage for the revolutionary advances in knowledge and technology that today permit scientists to manipulate the basic chemistry of life. While the principles of heredity had been known since the rediscovery of Mendel's studies early in this century, the mechanism by which genetic information is passed from one generation to another had remained a mystery.

Deoxyribonucleic acid, DNA, is a complex double-chained molecule twisted into a helical form. The DNA molecule, in popular schematic representation, resembles a spiral ladder in which the sugar-phosphate "sides" are linked together by "rungs" which are, in fact, pairs of chemicals known as bases. There are only four bases in human DNA: adenine, thymine, guanine, and cytosine. In the DNA molecule, adenine is always paired with thymine, and guanine is always paired with cytosine: in biochemical shorthand, the base-pairs are represented as A-T and G-C.

In simple terms, the four bases represent the genetic alphabet and the sequence of the base-pairs along the length of the DNA molecule comprises a biochemical vocabulary which encodes the genetic information essential to all life processes. Also, the absolute specificity of the base-pairing, A-T and G-C, provides a mechanism by which each parent DNA molecule can be copied to form two daughter DNA molecules. The process is known as replication and is possible because the two sides of the DNA molecule are not identical, but complementary.

When the DNA molecule splits in the process of cellular reproduction, it in a sense "unzips" along its length, separating the base-pairs. Each half of the DNA molecule then serves as a template for replication; the cell synthesizes new bases to form the "rungs" of the DNA ladder, and new sugar-phosphate molecules to form the "sides" of the

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

structure. The specificity of the base-pairing ensures that, when the two daughter DNA molecules are formed from the two templates of the original molecule, each will be identical to the parent and to each other.

A gene may be defined in a molecular sense by describing specifically how it regulates metabolic activity. Early in the evolution of knowledge of molecular genetics, it was hypothesized that a gene directed the production of an enzyme. This was the "one gene: one enzyme" hypothesis. However, because genes also governed the production of proteins that were not enzymes, the hypothesis was modified to "one gene: one protein".

Later, it was found that the production of some complex proteins was governed by more than one gene. For example, the protein hemoglobin, which is responsible for the oxygen-carrying capacity of the blood, consists of two polypeptide chains, each of which is coded by a separate gene.(7) Thus, in current thinking, a gene is regarded as a sequence of DNA which codes for a specific polypeptide.

An average-sized human chromosome contains on the order of 100 million base-pairs. The genes, which are contained in the chromosomes, consist of specific sequences of these base-pairs. The number of base-pairs in a particular gene will correlate with the size and complexity of the particular polypeptide whose production it governs. Each amino acid in a polypeptide is coded by three bases, or nucleotides, in the DNA of the gene. For each of the 20 amino acids found in humans, these "triplet codes" have been identified. A "typical" gene which codes for a polypeptide, or a protein, might consist of several thousand base-pairs.

Scientists are now able to determine the sequence of bases in the DNA molecule and in so doing have developed an understanding of the genetic vocabulary. This has been accomplished through a procedure known as sequencing. The technique is very complex and involves the use of enzymes extracted from bacteria which slice the intact DNA molecule into fragments at particular nucleotide sequences. These fragments are

---

(7) A polypeptide is a large molecule composed of a chain of amino acids. It is similar to a protein, but smaller. As indicated, a protein may consist of several polypeptides.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

separated and further sub-divided by chemical methods. The specific base-pair sequences of the fragments are then deduced from the accumulated information.(8)

The ability to identify genes at the molecular level as specific chemical entities has allowed scientists to isolate individual genes and, moreover, has led to the ability to produce multiple copies of a gene through a process known as gene cloning. In simple terms, gene cloning involves isolating a gene and then inserting it into a cloning vehicle: the cloning vehicle may be a bacterium, or a bacterial virus (bacteriophage). The isolated gene is inserted or "spliced" into the DNA of the bacterium or virus using restriction enzymes. The microorganism is then allowed to multiply through its natural growth cycle, reproducing tne inserted gene in the process.

Since microorganisms reproduce very rapidly, billions of copies of the cloned gene may be produced within a day or less. For example, many bacteria divide every 40 minutes or so. From a single bacterial cell dividing at that rate, almost 70 billion cells could be produced within 24 hours, assuming ideal growth conditions. Viruses will reproduce with similarly impressive speed.

Scientists have now isolated and cloned some 300 numan genes, including normal genetic counterparts of the defective genes tnat cause a number of genetic diseases. Included on this list are ADA deficiency, PNP deficiency, Lesch-Nyhan syndrome, thalassemia, and hemophilias A and B.

At first glance, it would seem that the possession of a cloned normal gene, together with proven recombinant DNA technology, places medical science on the threshold of effective gene therapy. Indeed, only a few years ago it was believed that such therapy was imminent. Unfortunately, the effective insertion of normal genes into mammals has proven to be more difficult than anticipated. In the next section, tne proposed techniques of gene therapy will be discussed.

---

(8) The bacterial enzymes used to fragment the DNA molecule are known as restriction endonucleases. These same enzymes are used in recombinant DNA technology, a technology popularly known as "gene splicing."

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

SOMATIC CELL GENE THERAPY

It was stated earlier in this paper that there are two basic categories of gene therapy: namely, somatic cell gene therapy and germ line gene therapy. Technologically, germ line gene therapy is by far the more difficult proposition. Also, there are serious ethical questions associated with this approach to the treatment of genetic disease because the therapy will affect not only the patient but his or her offspring as well. Some of these points will be discussed later.

At the present time, only somatic cell gene therapy is being pursued as a realistic possibility. This approach seeks to modify the genetic make-up of non-reproductive cells only. The basic approach currently is to choose a genetic disease characterized by a defective gene that causes an enzyme deficiency in the victim. The deficiency in turn causes the disruption of some essential metabolic process that is expressed as a disease syndrome. Medical researchers have now developed an understanding of the disease process in about 250 genetic diseases.(9)

One ideal gene-therapy technology would probably involve packaging the normal gene in some fashion and administering it to the patient by a single injection. The corrective gene would then find its way to target cells in the appropriate tissue - for example, to bone marrow cells in sickle-cell anemia or to muscle cells in Duchenne muscular dystrophy. Once inside the cell, the normal gene would become a permanent part of the genetic structure, direct the production of the needed metabolite, and all symptoms of the disease would disappear. The cure would be permanent.

Such technology is not currently available. Injecting DNA into the blood stream would be ineffective, either because the naked DNA would be destroyed by chemicals in the blood or by the patient's immune system. Nor is it possible to direct the cloned gene to the correct cells by injection. If incorporation of the DNA occurred at all in this

---

(9) Nichols (1988), p. 17.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

scenario, it would occur randomly throughout the body, the gene would become lodged in tissues where it was not needed, and reproductive cells might be also be affected.

For these and other reasons, medical researchers are directing their efforts toward techniques that involve the insertion of cloned genes into cells that have been removed from the body and, after treatment, are returned to the body. While the reason for this is pragmatic, the approach also has a built-in safety factor. If something goes obviously awry in the gene-transfer process, the attempt can be aborted with no harm to the patient. At the present time, only bone marrow cells and skin cells can be manipulated in this manner.

It is necessary also that the product of the normal gene, for example an essential enzyme, reach those parts of the body where it is needed. For some genetic diseases, it would be desirable for the gene product to reach the bloodstream, there to exert its beneficial effects. Because bone marrow produces the many types of blood cells which circulate throughout the body, and because bone marrow transplantation is an established medical technology, this will probably be the tissue chosen for the first trials in human gene therapy.

There are problems with bone marrow, however, and these have contributed to delays in the practical application of gene therapy. These problems derive from the fact that the blood-forming system in mammals is extremely complex. The cell type in bone marrow which forms the basis of the system is the stem cell, a primitive undifferentiated cell type which, as it matures through a series of steps, changes into the various component cells of the blood system. The stem cell will continue to divide indefinitely, in essence for a lifetime. In contrast, the cell types derived from the stem cells have finite life spans.

Therefore, the target cell for gene insertion is the stem cell, which produces a continuous supply of blood cells containing the inserted gene to cure the genetic disease. Insertion of the gene into the more mature cells in the bone marrow would not be effective because of their finite life spans. When these cells died, the inserted gene would be lost and the symptoms of the genetic disease would reappear.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

Unfortunately, only about 0.01% of bone marrow cells are stem cells, and these are difficult to distinguish from the many other, more mature, bone marrow cells.(10) Thus, the gene transfer system which is chosen will have to be extremely efficient to ensure that a sufficient number of stem cells receive the normal gene.

There are additional problems. Blood cells go tnrougn many different states of development during the maturation process. It appears, from recent research, that genes are "switched" on and off witnin tnese maturing cells at the different stages. This characteristic of tne maturation process may interfere with the expression of the "foreign" gene inserted to correct the genetic defect.

The insertion of a gene into the cells of mammalian tissue, or any other tissue, is a difficult proposition. Ideally, tne medical scientist would like to replace the defective gene witn its normal counterpart which would then function within the cell in the correct manner, producing the right amount of protein when switched on by tne cell, and ceasing to produce when switched off. Science is still well snort of that ideal, but techniques do exist for inserting foreign genes into target cells, although not yet into specific chromosomes. There is no tecnnology available to inactivate a gene in, or remove it from, an animal, altnougn tnis has been achieved with single-celled organisms such as bacteria and viruses. It has also been done with animal cells grown in artificial culture. The proposed gene-therapy techniques for humans are, therefore, "gene-addition" techniques rather than "gene-correction" tecnniques.

Two other objectives are important in this process, and nave already been alluded to. One is to achieve appropriate expression of tne inserted gene, that is, to make it produce the right amount of protein. The second is to ensure that the inserted gene does not narm tne target cell or the patient.

There are three categories of techniques currently available for inserting foreign genes into mammalian cells. These are: (1) tecn-niques using viruses, especially retroviruses; (2) chemical and pnysical techniques; and (3) fusion techniques. Of the three, the use of

---

(10) Ibid., p. 103.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

retroviruses, through the creation of a retroviral vector, is considered to be the most promising.(11) In the following paragraphs, the use of retroviruses will be the only technique discussed, although a number of others are being developed.

A. The Retroviral Vector

A virus, in simplified concept, consists of a nucleic acid core wrapped in a protective protein coat. The viral nucleic acid is analogous to a chromosome and may consist of either deoxyribonucleic acid, DNA, or the related ribonucleic acid, RNA. Often viewed as being on the borderline between a living and non-living entity, a virus essentially has a single function: to reproduce. To accomplish this very limited objective, a virus is obliged to infect a living plant or animal cell. Once inside the host cell, the virus becomes an intracellular parasite.

Again, in a very simplified concept, the virus infects by attaching itself to the wall of a living cell, and "injecting" its nucleic acid core into the cell. The viral nucleic acid, or genome, contains genes for taking over and re-ordering the activities of the host cell, including directing the production of molecular components for new virus particles. In many virus diseases, the disease cycle (at the cell level) ends with the release of hundreds of "daughter" virus particules and the death of the host cell. The daughter viruses then go on to infect other cells in the host organism.

Other viruses follow a different path of infection. These viruses may incorporate their nucleic acid into the host cell genome, and perhaps exert little effect on the survival of the host cell. The appearance and activity of the host cell, and of the host, may be profoundly affected, however.

Retroviruses comprise a unique group of viruses whose genetic material is RNA, rather than DNA. These viruses have the ability

---

(11) Ibid., p. 108.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

to infect a cell and then copy their RNA into DNA inside the host cell. This is accomplished through the activity of a retroviral enzyme known as reverse transcriptase. The DNA formed by this process is then incorporated into the genome of the host cell. In this state, the retrovirus is known as a provirus, the name indicating that it has the capability of changing, at some point, into an active virus. A feature of retroviruses that makes them attractive as delivery vehicles, or vectors, in gene therapy is that, in their natural state, they often carry foreign (non-viral) genes.

The conversion of a naturally-occurring retrovirus into a vector for the insertion of normal genes into mammalian cells is a difficult and complicated exercise. The retroviral vector must be able to infect the host cell, to copy its RNA into DNA, and to insert its genome into the host chromosome. The provirus made by the vector should be structured to direct the production of the desired human protein(s), but no viral proteins; that is, the provirus must not be allowed to direct the production of new virus particles.

The creation of a retroviral vector starts with the insertion of the relevant human gene(s) into the retroviral provirus in a host cell.(12) This is accomplished using recombinant DNA technology, commonly known as "gene splicing". The insertion of the human gene(s) is done in the provirus stage because it is easier to work with DNA than with the RNA that comprises the retroviral genome. In the same procedure, the provirus is further modified by removing from its genome the three genes that code for those viral proteins that are necessary to convert the provirus into an active retrovirus. The provirus retains the genetic elements needed to insert its DNA into the DNA of host cells, however.

Because the provirus has necessarily been modified in such a manner as to preclude its activity as an infectious virus, it is essentially "trapped" in the chromosome of its host cell. The second step in the creation of a gene-delivery system is the formation of a helper cell, also called a "packaging" cell. The helper cell will have the ability to

---

(12) The retrovirus most often used is the Moloney murine (mouse) leukemia virus, or MoMLV. The host cells used to propagate, and modify, the vector provirus are mouse cells grown in artificial cell culture.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

produce the viral proteins needed to package the recombinant provirus vector.

This essential step is accomplished by a "helper" virus imprisoned within the genome of the helper cell. The helper virus, like the vector provirus, is defective, but in a manner complementary to the provirus; that is, each of the two components of the gene-delivery system has abilities that the other lacks. Like the vector provirus, the helper virus has been modified by recombinant DNA techniques, within its host cell, and it lacks the ability to become encapsulated in viral proteins. However, it contains the genes necessary for the manufacture of those viral proteins, which are consequently present in the cytoplasm of the helper cell.

The third and final step in the creation of this gene-delivery system, the production of the actual retroviral vector, occurs within the helper cell. Copies of the vector provirus (which contain the human gene) are added to helper cell cultures under conditions that promote the uptake of DNA into the cells. In some of the cells in the culture, the vector provirus will become integrated into the helper cell genome. In the course of normal cell metabolism, the DNA (including the vector provirus) is copied into RNA.

Because the vector provirus contains the gene for "packaging" the retroviral RNA into the viral protein core and envelope, and because (as noted above) those proteins are present in the helper cell, the vector RNA is automatically encapsulated in the proteins and complete viral particles are created. These viral particles are then released from the helper cell by a process of "budding" from the helper cell membrane.

These viral particles, which in a sense are "hybrid" viruses, are infective, but they will only be able to infect a cell once; the hybrid viral genome lacks the genes for making viral proteins. Also, because the helper virus provided the protein for the viral envelope, the characteristics of the helper virus determine the types of host cells that the retroviral vector will be able to infect.

The last step in gene transfer involves exposing the target cells (for example, bone marrow cells from the patient) to the retroviral vector. This can be done by mixing the target cells with a solution of

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

helper cells that are producing the vector virus. Alternatively, the target cells can be bathed in fluid harvested from the helper cell culture. In either case, the retroviral vector binds to the cell membrane of the target cell, and the viral core is injected into the cell. There, the RNA undergoes reverse transcription to DNA and becomes integrated into the target cell genome. This gene-transfer process is called transduction.

B. Constraints and Potential Problems

Experimental work in many laboratories, using cell cultures, has shown that gene transfer using retroviral vectors is achievable, but the technique has not been perfected and there are certain problems. One is that the insertion of foreign gene(s) into the genome of a retrovirus often reduces the reproductive capability of that retrovirus. Another problem is that elements in the viral genome may interfere with the proper expression of the inserted human gene. If this should happen, the desired product of the gene, for example an essential enzyme, might not be produced in sufficient quantity, or at all, and the attempted therapy would have failed.

There are also problems involving interactions between retroviral vectors and transduced target cells. In studies with transduced bone marrow cells transplanted into experimental animals, the expression of the foreign genes sometimes appears to become shut off after a period of time. It is not known why this happens.

Two other concerns about the use of retroviruses have been alluded to above. One is that the retrovirus might become generally infectious and carry the foreign gene to non-target tissues in the patient's body. As has been explained above, both the original retrovirus and the helper retrovirus are genetically modified to render them defective and non-infective by themselves.

However, there is a theoretical possibility that the retroviral vector might exchange genetic material with the helper provirus, with another retrovirus resident in the helper cell genome, or with a retrovirus in the genome of the human target cells. Such an exchange of genetic material is common between microorganisms with similar genomes and

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

is called recombination. Fortunately, scientists have a number of ways of reducing the probability that such recombination will occur in gene therapy.

A second concern is that the retroviral vector, after its DNA is inserted into the target cell genome, might activate an entity known as a proto-oncogene. Proto-oncogenes are associated with cancer because they can be activated, or altered, to turn into oncogenes, which are powerful inducers of unregulated cell growth. Experiments with laboratory animals have shown that the insertion of a retroviral provirus into a chromosome next to a proto-oncogene can provide the necessary stimulus for a cancerous transformation.

The human genome contains only a very small number of proto-oncogenes compared to its total number of genes. There is, therefore, a low probability that the retroviral provirus will be inserted into a chromosome next to a proto-oncogene. For this, and other reasons, there is very little chance that gene therapy will cause the formation of a human cancer.

DIAGNOSIS OF GENETIC DISEASE: PRENATAL AND CARRIER SCREENING

It is obvious that a disease must be accurately diagnosed so that the appropriate treatment may be prescribed. For many genetic diseases, notably those that affect newborn children, the timing of the diagnosis can be very critical. With phenylketonuria (PKU), for example, afflicted infants cannot metabolize the amino acid phenylalanine. If not placed on a phenylalaline-restricted diet, the children will suffer severe mental retardation as the chemical builds up in the body and causes damage to brain cells.

A similar situation exists with congenital hypothyroidism. The afflicted infants are unable to produce thyroid hormone. Unless the hormone is administered quickly and regularly, the babies will develop the symptoms of cretinism, a syndrome involving irreversible mental retardation, deafness, and abnormal skeletal growth.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

For some genetic diseases, such as a predisposition to late-life diabetes or heart disease, early diagnosis can have very beneficial effects through modification of life-style and diet. The individual will remain susceptible to the disease, but he/she will have at least delayed the onset of the condition and lived a fuller life in the interim.

For many other inherited conditions, however, there is no effective treatment. Here, in a sense, medical science only accords formal identification to a situation it is powerless to modify. Such identification, however, has led to use of sophisticated diagnostic procedures. One is prenatal screening by one of a number of techniques to determine if the fetus is carrying a genetic disease or is otherwise abnormal. The second is carrier screening to determine if an individual carries in his/her genome a recessive gene for a specific disease. Such knowledge could have an obvious effect on an individual's decisions about becoming a parent.

A carrier, strictly defined, usually does not develop symptoms of the genetic disease, because the product of the single normal gene is usually sufficient for a healthy life. For some dominant genetic diseases, however, symptoms will not develop until fairly late in life, long after the individual has reached reproductive maturity. In this sense the person is a carrier because he or she may unknowingly transmit the gene(s) to the next generation. The classic case is that of Huntington chorea, a progressive and fatal neurological affliction whose average age of onset is 38 years.

A. Prenatal Diagnosis and Screening

There are six main techniques of prenatal diagnosis to identify genetic diseases and other fetal abnormalities. Each of the techniques will be described briefly.

(i) Amniocentesis: Performed at 15-16 weeks of pregnancy, this is the most widely established technique. It involves the insertion of a needle through the mother's abdominal wall to withdraw a small amount

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

of amniotic fluid surrounding the fetus. This fluid contains cells from the fetus which can then be analyzed to detect major chromosome abnormalities and some biochemical defects. The technique has an approximate one in 240 risk of inducing a miscarriage.(13)

(ii) Fetoscopy and Fetal Blood Sampling: Fetoscopy is a technique which uses a fiberoptic endoscope, a fine fiberoptic tube with a lens on the end. The endoscope is inserted into the womb so that the physician is able to observe the fetus directly. The technique is usually performed at 17-18 weeks or more of gestation. Vizualization permits the detection of external malformations of the fetus; these may not be genetic in origin. In 1974, fetoscopy was adapted to sample fetal blood, allowing physicians to detect such blood diseases as thalassemias and sickle cell anemia. Other genetic disorders affecting blood and blood products can also be diagnosed. Recently, it has become possible to sample fetal blood without fetoscopy, using a fine needle guided by ultrasonography (see below). The risk of miscarriage with fetoscopy is about 4%,(14) with fetal blood sampling, about 2%;(15) both rates are significantly higher than for amniocentesis.

(iii) Ultrasonography: Recent advances in ultrasound technology have permitted the production of high-resolution images of the fetus. These images can be used to detect skeletal disorders, central nervous system defects such as anencephaly (a condition in which part of the brain is missing or much reduced in size) and hydrocephalus (accumulation of fluid on the brain), kidney abnormalities and urinary tract obstructions. In combination with other techniques, ultrasonography can be used to assess the structure and function of the fetal heart. The technique is also useful in helping to guide biopsy needles to obtain fetal

---

(13) M. d'A. Crawfurd, "Prenatal Diagnosis of Common Genetic Disorders," British Medical Journal, Vol. 297, 20-27 August 1988, p. 504.

(14) Ibid.

(15) Nichols (1988), p. 44.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

blood or liver tissue. Ultrasonography is probably harmless to mother and fetus but many abnormalities cannot be detected until 18-20 weeks' gestation or later.(16)

(iv) Chorionic Villus Sampling (CVS): The chorionic villi are fingerlike projections of the membrane surrounding the embryo early in pregnancy. CVS can be used in the ninth through eleventh weeks of gestation to obtain cells for diagnosis. This confers an advantage over amniocentesis and fetal blood sampling, neither of which usually will give results until the second trimester, at which time a therapeutic abortion of a seriously defective fetus is much more difficult for the mother than one in the first nine weeks. The tissue may be harvested by one of two routes: by a catheter inserted through the vagina and cervix into the uterus, or by needle through the abdominal wall, as in amniocentesis. The technique has an approximate 2% risk of causing miscarriage.(17)

(v) Maternal Serum Alpha-Fetoprotein (MSAFP) Sampling: AFP is a protein found in the blood serum of all pregnant women and also in the amniotic fluid. The test is relatively simple - test kits have been available to medical laboratories since 1983 - and entails no risk for the mother or fetus. The test is based on the fact that a woman carrying a fetus with spina bifida, a serious defect in which the spinal column fails to close during development, has a higher-than-normal MSAFP level. Also, large screening programs have shown that a woman carrying a fetus with Down syndrome will have a lower-than-normal MSAFP level. The test is useful for screening purposes but the results indicate only that the mother has a higher probability of carrying a defective fetus, as described. A positive MSAFP test is not conclusive by itself. For example, surveys have shown that of 50 women who have a high MSAFP level, only two will be carrying a fetus with actual structural defects, and another 28 fetuses will appear normal but may be at increased risk of future problems. Similarly, a low MSAFP level indicates that there is a higher probability that the fetus has

---

(16) Crawfurd (1988), p. 504.

(17) Nichols (1988), p. 45.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

Down syndrome; in a 34 year old woman, the probability increases from about one in 350 to greater than one in 150.(18)

(vi) Recombinant DNA Techniques: The harvesting of fetal cells for diagnostic analysis by biochemical techniques has a major disadvantage in that the specific chemical deficiency must be known before the test can be done. Also, the right kind of fetal cell must be obtained to carry out a specific test: cells gathered through amniocentesis, CVS, or fetal blood sampling cannot be used to test for a disease like phenylketonuria (PKU) which is caused by a malfunction in liver cells, since these cells cannot be obtained in this way.

This is not a problem with the new recombinant DNA (rDNA) techniques, which focus directly on the structure of the genome. The gene which causes PKU is present in all cells even though it is active almost exclusively in the liver. A test for the gene itself, rather than the product of the gene, is a major advance in the diagnosis of genetic disease.

The rDNA techniques use restriction enzymes, the restriction endonucleases described earlier in the discussion of molecular genetics and sequencing of nucleotides. Restriction enzymes cut the DNA at specific recognition sites, that is, at the point of specific sequences of nucleotides. In their DNA, different individuals possess variations in restriction enzyme recognition sites. For example, the same enzyme that may cut a piece of DNA from one person into three fragments, may cut the corresponding piece of DNA from another person into only two fragments. This means that the second person is missing a recognition site, something that can happen with a change in a single nucleotide or base-pair.

These variations in DNA between individuals are called restriction fragment length polymorphisms or RFLPs. The actual variations in RFLPs rarely cause genetic diseases themselves, but it has been found that in some cases they can serve as indirect markers for certain genetic diseases. The closer an RFLP is to a defective gene on the chromosome, the greater the chance that it will be inherited with that gene. A "catalogue"

---

(18) Ibid., p. 54-55.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

of specific RFLPs on various chromosomes in the human genome is a valuable asset for studying the inheritance of human traits, including genes for genetic diseases.

The development of an rDNA test for a specific genetic disease involves studying DNA specimens from healthy and affected members of a family with that genetic disease. The objective of the study is to find a DNA pattern, expressed as RFLPs, that is linked to the disease. This process is called linkage analysis. If such a pattern is found, and can be verified in an appropriate number of people, a standard diagnostic or screening test may be developed.

This technique is successful with a number of diseases. As suggested, the accuracy of the test is a function of the closeness on the chromosome of the RFLP to the defective gene. For sickle cell anemia, the test is perfectly accurate because the RFLP appears to coincide with the defective gene itself. The linkage analysis test for the Duchenne muscular dystrophy gene has an accuracy level between 90 and 99%.(19) The accuracy of the test for the Huntington disease gene appears to be about 99%.(20)

There is an alternative technique for detecting point mutations in DNA. This technique employs short pieces of synthetic DNA called oligonucleotides which will, under test conditions, bind to matching sequences of human DNA. When constructed with radiolabelled chemical constituents, these can be used as "probes" to distinguish between normal and defective genes. Probes have also been constructed to identify RFLPs closely linked to disease genes.

B. Carrier Screening

By use of various techniques it is possible to detect carriers of defective genes, even before those carriers have had children. In the past, a carrier could not be identified until a defective child had

---

(19) Ibid., p. 49.

(20) Lawrence Surtees, "Doctors Using New Genes Probe in Huntington's Disease Program," The Globe and Mail, 29 August 1988.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

been produced. The carrier-screening tests are mainly applicable to diseases caused by autosomal recessive and X-linked genes since such genes can be carried by persons who will not actually develop the disease. Carrier detection and screening can have a profound effect on the numbers of children born with genetic diseases.

For example, in 1970, before a carrier-screening program was initiated, 50-100 babies with Tay-Sachs disease were born each year in the United States. Today, the total has dropped to 10 or less.(21) The screeningprogram has given couples found to be at high risk the option of having only normal children, and from that point of view the program nas been a success. There are a number of aspects of carrier screening tnat may be difficult for some individuals and groups to accept, however, and these will be discussed below.

SOCIAL AND ETHICAL ISSUES

A. Somatic Cell Versus Germ Line Gene Therapy

The discussion of the social and ethical aspects of gene therapy must at once be divided, like the technical discussion, into two distinct categories, reflecting the intrinsic difference between somatic cell and germ cell therapies. It is perhaps a fine philosophical and biological point, but the two types of tissue are fundamentally different, not only from a functional standpoint, but from an evolutionary and social perspective as well.

> Biologists have often emphasized the fact that in general the germ cells form an exceedingly independent tissue; the rest of the body, the "soma", is, in this point of view, merely a temporary structure shielding and conserving the potentially immortal germplasm.(22)

---

(21) Nichols (1988), p. 56.

(22) Alfred Sherwood Romer, quoted in, David Suzuki and Peter Knudtson, Genethics: The Ethics of Engineering Life, Stoddart Publisning Company, 1988, p. 181.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

The somatic cells of the body, although directed in their activities by the DNA in their chromosomes, and bearing the cumulative inheritance of millions of years of evolution, are essentially transitory. Nothing that happens to these cells and tissues can have any qualitative effect on the composition of the DNA of future generations.

Medical technology in this latter half of the twentieth century has made incredible strides in the treatment of disease. Among the most startling achievements are organ and tissue transplantation, perhaps the most dramatic and revolutionary of which is heart transplantation to cure terminal cardiac disease. Although there are some groups and individuals who may object to these procedures, by and large the general public now accepts organ transplantation as a standard medical practice.

It is in this context that somatic cell gene therapy must be considered. The transplantation of a gene into a somatic cell is, at a molecular level, analogous to organ transplantation, which also involves inserting into the patient cells containing "foreign" DNA. Somatic cell therapy exerts no effect on genes in the germ cells.

> Gene therapy of this type is therefore conceptually no different from any therapy in medicine that attempts to improve the health of a sick patient. The only difference is that DNA, rather than other biologicals, drugs or surgery is used as the therapeutic modality ... gene therapy for diseased tissues is not different from any other therapy. No change in the genes of the reproductive organs is attempted.(23)

In contrast, germ cell gene therapy (if it were possible) would be a radical departure from accepted medical practice. This procedure would seek to insert a gene into the genome of the fertilized egg to correct a specific genetic defect. That corrective gene would then be incorporated into every cell of the developing embryo and fetus, and ultimately be transmitted to the offspring of the individual. This intervention, which has a measurable impact not only on the patient but on succeeding generations, has no precedent in medical practice.

---

(23) Arno G. Motulsky, "Impact of Genetic Manipulation on Society and Medicine," Science, Vol. 219, 14 January 1983, p. 138.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

An important tenet in medicine is that of "informed consent". Where someone is incapable, for whatever reason, of giving consent, a parent or guardian is typically granted that power and responsibility. The extension of that power to include control over tne unborn fetus is currently controversial because of the unsettled issue of "rights of the unborn". Medical intervention that will exert effects on future generations will inevitably be controversial.

If germ line gene therapy could be carried out with complete effectiveness and absence of risk, there would probably be little concern (or at least much less concern) about it from an ethical point of view. Whatever one's qualms or feelings about medical intervention in tnis area, it is hard to imagine that one would argue against a technology tnat would eliminate the genes for Huntington chorea or Lesch-Nyhan syndrome from tne human gene pool.

The controversy over germ line gene therapy stems more from two other concerns. There is the obvious fear that an imperfect intervention might result in heritable deleterious changes that would affect future generations and would, moreover, become part of the general human genetic inheritance. This would be, in a very small way, an unwanted alteration of the human gene pool.

The second concern is that if science developed a way to treat human disease by altering certain genes in the germ line, tnere mignt be a desire to extend this application to "improving" the human gene pool in a eugenic sense. If this idea took hold, subjective decisions would be made about what characteristics were desirable and what were not, witn tne latter being targeted for elimination. For some observers, this is a real possibility and one that must be guarded against. For otners, tne proposition is fanciful at best.

In addition to the complex ethical and legal problems associated with germ line gene therapy, there remain immense tecnnical difficulties which are much greater than those for somatic cell tnerapy. Although germ line genetic intervention has been achieved with animals, such as laboratory rodents and some agricultural species, the nature of that intervention is very different from that envisaged for human patients.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

There are now many examples of transgenic animals which have been "created" by inserting a gene, or genes, from a different species into the genome of a fertilized egg.(24) The first and best-known examples are the "super-mice" which were created by inserting copies of the gene for rat growth hormone into mouse embryos. Some of the progeny mice grew to much larger size than their untreated litter-mates (hence the name super-mice), and subsequent generations also carried and expressed the inserted genetic trait.(25)

Even at the level of experimental and farm animals, however, germ line intervention is controversial for ethical and moral reasons. On the practical side, also, there are extreme difficulties. To create a transgenic animal, the scientist (in the most common tecnnique) uses a microscopic pipette to inject copies of the desired gene directly into tne pronucleus of the fertilized egg.(26) The major problem is that most of these fertilized eggs will not survive the trauma of the treatment.

There are two other major problems. One is that there is no way, currently, to diagnose genetic diseases in the fertilized egg, tne stage at which treatment would have to be implemented. As noted earlier, the most recent technology facilitates diagnosis of a genetic defect toward the end of the first trimester of pregnancy. (In very rare cases it is possible that two individuals homozygous for the same autosomal gene could mate and, in this case, the fetus would also be homozygous for the same disease gene and be known to have the disease.)

The third problem is that there is also no way, with current technology, to control where the corrective gene will be inserted into tne

---

(24) Ian Wilmut, John Clark and Paul Simons, "A Revolution in Animal Breeding," New Scientist, 7 July 1988, pp. 56-59.

(25) R.D. Palmiter et al, "Dramatic Growth of Mice that Develop from Eggs Microinjected with Metallothionein-Growth Hormone Fusion Genes," Nature, Vol. 300, p. 611-615, 1982.

(26) A pronucleus is the mature haploid nucleus of either the sperm or tne egg which contributes to the formation of the fertilized zygote nucleus, after entry of the sperm into the egg.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

embryo's genome, although some progress is being made in this area.(27) Arguably, it is acceptable to use a "shotgun" approach to germ line intervention with animal species, but such an approach is not acceptable for human patients. The inability to direct the insertion of the desired gene precisely also applies to somatic cell gene therapy, but, there, only a single target tissue would be affected.

The potential consequences of random insertion of a foreign gene into every body cell are very problematic. An inserted gene, as was noted earlier, may exert effects on the expression of other genes in a chromosome. For example, the metabolic activities that take place in muscle cells are quite different from those in pancreatic cells, although each type of cell has the same genetic make-up. Obviously, the same genes are not active in each type of tissue. A foreign gene may, therefore, exert unpredictable and varying effects, depending on the type of tissue into which it is inserted.

In the medical community, there appears to be almost unanimous agreement that germ line gene therapy should not be attempted with humans, at least not yet. The Medical Research Council of Canada (MRC), the federal government's principal granting agency for medical research, through its Standing Committee on Ethics in Experimentation, has stated the following policy position:

> The most likely and practical applications of genetic engineering in human beings ... closely resemble well-accepted medical interventions and provide promising approaches to correct certain well-understood, but currently untreatable, genetic deficiency diseases caused by a single defective or missing protein...
>
> Another technique, as yet at an early stage of testing, is germ-line genetic engineering. This changes not only the genetic character of the individual but of the offspring as well, because it affects the sperm and ova, the germ cells. The ethical implications in this type of transfer cause grave concern. There are profound difficulties in estimating risk and benefit.

---

(27) Jean L. Marx, "Gene Transfer is Coming on Target," Science, Vol. 242, 14 October 1988, pp. 191-192.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

> In the present state of knowledge, the Committee advocates consideration of human genetic engineering only where there is no reason to believe that the genetic alterations will be inherited, and only when long-term follow-up is an element of the research proposal.(28)

If the concept of genetic intervention can be accepted, if only at the somatic cell level, then the important considerations are the criteria for selecting patients for treatment. The principal concern must be the welfare of the patient; if effective treatment already exists for his disease, a patient should not be considered at this time as a candidate for gene therapy. Gene therapy is a new treatment and great caution must be exercised in the initial trials.(29) With today's technology, only single-gene disorders are being considered for treatment, with the inserted gene supplying a metabolic product that will correct the deficiency disorder.

Six criteria have been elaborated for somatic cell gene therapy, to be based on clinical and laboratory evidence developed for each candidate:

(1) the disease is life-threatening and incurable without gene therapy;

(2) the organ, tissue, and cell types affected by the disease have been identified;

(3) the normal counterpart of the defective gene has been isolated and cloned;

(4) the normal gene can be introduced into a substantial fraction of cells from the affected tissue; or introduction of the gene into an available target tissue,

---

(28) Medical Research Council of Canada, Guidelines on Research Involving Human Subjects 1987, Minister of Supply and Services Canada, Ottawa, p. 17.

(29) In July 1980, two unauthorized attempts were made to treat thalassemia victims through somatic cell gene therapy. The physician was Dr. Martin Cline of the University of California at Los Angeles; the patients were in Italy and Israel. Neither attempt was successful and Dr. Cline was both reprimanded and punished (by cancellation of research grants) for his efforts. Neither patient appears to have been injured by the treatment.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

such as bone marrow, will somehow alter the disease process in the tissue affected by the disease;

(5) the gene can be expressed adequately; that is, it will direct the production of enough normal protein to make a difference in the patient's condition;

(6) techniques are available to verify the safety of the procedure.(30)

The first authorized efforts at gene therapy, as discussed earlier, will probably be made with a disease which can be treated tnrough insertion of a corrective gene into bone marrow, a tissue which can be treated outside the body. Nichols states that two rare genetic diseases appear to satisfy the six criteria. These are ADA deficiency and PNP deficiency (described earlier in the section on genetic diseases), eacn of which affects an individual's immune system.(31) The insertion of tne normal gene for each disease into bone marrow should, in theory at least, result in the development of bone marrow cells with the capacity to produce the missing enzymes, adenosine deaminase (ADA) and purine nucleoside phophorylase (PNP).

B. Prenatal Screening

There are some issues associated with prenatal diagnosis and screening which are of legitimate concern and which may also be controversial. The most obvious of these is the use of therapeutic abortion where the fetus is found to be afflicted with a genetic disease or some other abnormality. The abortion issue, with its many facets, is beyond tne scope of this paper. However, it is pertinent to describe some of tne situations that can arise in the present context.

Of the more than 200 genetic diseases that may now be diagnosed in the womb, all are incurable, some are treatable, and some are invariably fatal. For an incurable and untreatable disease like Tay-Sacns, for example, in which the quality of life begins to deteriorate seriously after four or five months, and which results in death by four years of age,

---

(30) Nichols (1988), p. 18.

(31) Ibid., p. 39.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

the arguments in favour of therapeutic abortion may be quite strong. For a disease like Down syndrome, however, the situation is much less definitive because the victim may often enjoy a good quality of life well into adulthood, although mental retardation and other problems are to be expected. Similarly, the situation involving a disease like cystic fibrosis will also be very difficult. The victim will have a difficult and truncated life, but that short lifetime will not be without quality.

Another situation arises with a disease like Huntington chorea, which does not usually develop until the victim reaches his/her late thirties. For more than half a typical lifespan, the victim can live a normal life. When the disease does strike, the physical and mental manifestations are terrible and the effect on family and friends is immense. For a parent whose child might be prenatally diagnosed as naving Huntington (or a similarly-devastating disease) the moral dilemma will be profound, perhaps insoluble. The situation is even more complicated witn Huntington because the disease is caused by an autosomal dominant gene, meaning that one of the parents, the gene carrier, must also develop tne disease.

There is no question that many parents, upon learning tnat a fetus has an incurable genetic disease will choose to abort, rather tnan face the pain and trauma of dealing with the affected child. Tne frequency of abortion will probably be more or less proportionate to the seriousness of the disease.

Two other aspects of the abortion issue must be mentioned, however. First, there is the obvious fact that, if an effective and safe therapy is developed for a genetic disease, prospective parents will be much less likely to opt for abortion than if no therapy is available, whatever the nature of the disease.

The second aspect will tend to reduce the number of abortions also, below the number that would occur in tne absence of prenatal testing. Many high-risk couples - that is, those who have already given birth to an affected child, or who have been identified as carriers of defective genes - stop having children and subsequent pregnancies are usually unintentional. In a study of beta thalassemia, a condition

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

producing severe anemia, it was found that 70% of these accidental pregnancies were ended by abortion. When prenatal diagnosis for beta thalassemia was developed, the rate of abortion dropped to 30%. The additional 40% of fetuses aborted prior to the use of prenatal diagnosis would presumably have developed into normal babies. Similar results have been reported for many other genetic disorders.(32)

C. Carrier Screening

The matter of carrier identification raises some difficult issues. First is the fact that the tests are not always completely accurate and there exists the possibility of false positives. Second, with some diseases, and Huntington is an example, some carriers of the gene will be unable to cope with the knowledge that they will develop the disease. Third, and this applies to a number of diseases, there is the question of the use, and possible misuse, of diagnostic information.

The less-than-perfect accuracy of a diagnostic test, while not restricted to genetic diseases, is a serious problem. If a disease is life-threatening, or otherwise seriously traumatic in its manifestations, potential victims may want to know so that they can make appropriate decisions about their lives. If one carries a gene for such a disease, there is an obvious concern about reproduction. If one already has a spouse and children, certain financial and career decisions may have to be made, to deal with the reality of premature incapacitation or early death. The accuracy of the diagnostic test is an important consideration in such critical situations.

The ability to predict that one will develop a terminal disease has a dark side that merits serious consideration before such a test is made freely available. Again, the worst-case scenario has been developed for Huntington:

> Predictive testing for Huntington chorea promises great benefits to those who prove not to be carriers, but it has been suggested that those shown to be carriers

(32) Ibid., p. 42.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

> will be deprived of hope and will be at greatly increased risk of depression and suicide.(33)

There is a delicate balance here between the need to know, the wish to make rational decisions about one's life and activities, and the basic human response to a virtual death sentence. Each individual at risk from a disease like Huntington should be allowed to make his or her own choice in the matter of predictive testing.

A national genetic-screening program is being established in Canada for Huntington chorea. The program will be directed from the University of British Columbia in Vancouver. The program will offer people with a documented family history of Huntington a test to determine tneir risk of developing the disease. The program has adopted strict criteria to ensure that each person tested is prepared psychologically, tnrougn counselling, to accept a possible positive finding.(34)

The possible misuse of information from predictive testing and carrier screening has been widely discussed. The concern about misuse is predicated on the fact that test results will be of interest to otners besides the person at risk. In some cases, this could lead to conflict. The conflict could arise in the family situation, in relations witn real or potential employers, and with insurance companies.

There are a variety of ways in which family conflict mignt arise. Tne spouse of a person at risk may wish to know if he or she is a carrier, but the person at risk might not. Children may not want a parent to be tested if the results might mean that they themselves are at increased risk. Some predictive testing (as is done through linkage analysis using RFLPs) requires that many family members participate in tne screening program: some family members may not wish to participate and may not wish to have the information, thus compromising the accuracy of tne test.

In the workplace, suggestions that carrier screening be implemented is controversial. Initially, researchers believed tnat tne

---

(33) D.I.O. Crawfurd and R. Harris, "Ethics of Predictive Testing for Huntington Chorea: the Need for More Information," British Medical Journal, Vol. 293, 26 July 1986, p. 250.

(34) Surtees (1988).

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

identification of individuals who are more susceptible to specific workplace toxins than their colleagues, and their exclusion from these hazardous occupations, would be a positive development in preventive occupational toxicology. In fact, the proposal to develop such tests was viewed by critics as paternalistic and discriminatory.(35) This would certainly be correct if the screening test were inaccurate, inappropriate or unfair. It would also be unacceptable to use genetic screening, and exclusion of affected individuals from employment, as a substitute for achievable standards of industrial hygiene.

If it can be shown, however, that certain genetic traits are in fact indisputably associated with sensitivity to specific levels of certain chemicals, dusts, or other workplace contaminants which are demonstrably harmless to workers without those genetic traits, and those various contaminants cannot practicably be reduced below the specific danger levels, then it becomes difficult to argue that sensitive individuals should not be excluded from those particular environments. This would not be employment discrimination; rather, it would be the prudent application of preventive medicine:

> If genetic tests are eventually devised that can reliably identify workers who are genetically most at risk for developing serous occupational illnesses and if these tests are used in an ethical manner, everyone stands to benefit. Genetic screening programs could prove economically beneficial not only to employers and employees but also to life insurance companies, medical insurance companies, government health plans and other groups or plans that try to anticipate the health risks of working men and women.(36)

The impact of carrier-screening information on decisions made by life insurance companies has been discussed by many writers in this field. Candidates for life insurance are subject to medical evaluation to prevent the issuing of policies to individuals who are poor health risks. The question that might be asked is whether insurance companies will

---

(35) Gina Kolata, "Genetic Screening Raises Questions for Employers and Insurers," Science, Vol. 232, 18 April 1986, pp. 317-318.

(36) Suzuki and Knudtson (1988), pp. 169-170.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

require genetic tests for people at risk for diseases such as Huntington, as more such tests become available and their accuracy improves. If so, will the information obtained remain confidential or become available to other interested parties, such as potential employers?

As this debate develops, it will be noted tnat genetic diseases are probably not increasing in frequency in the population, and may even be decreasing as some high-risk couples opt to remain childless. Therefore, the actuarial tables on which life insurance companies base their business decisions must already be taking into account the fact tnat a proportion of policy-holders will develop life-shortening genetic diseases. If the industry decides to eschew genetic testing, the situation will remain as it exists.

Gene therapy is sometimes criticized on the grounds tnat it may eventually be adapted to alter the genetic traits of "normal" individuals as part of some eugenic program to produce "better" people. This argument, popular with some groups, obscures the fact that the tnerapy is being developed as a means of dealing with devastating inherited diseases for which there is no cure, often no treatment, and which are frequently fatal in early life. The concern that a technology might be misused, or adapted to achieve undesirable objectives, is quite valid and must be incorporated into the governmental decision-making process. It is not, by itself, an acceptable argument for banning a technology or thwarting research activities.

The fact that genetic diseases are usually individually rare is not a persuasive argument against the development of a therapy. The initial cost of gene therapy will be very high. However, taken as a group, genetic diseases affect a large number of people. As tne technology of gene transfer and control progresses, through continued research, more of these diseases should become treatable. It is possible that the cost of individual treatments will decrease as the technology matures and improves. Also, the cost of therapy must be weighed against the present cost of treatment of victims of genetic disease. Some of these costs are also very high and may have to be borne for the lifespan of the patient.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

Finally, the knowledge gained through the various research activities associated with the development of gene therapy is of enormous value by itself, in that it increases our understanding of genetics, developmental biology, and the mechanisms by which the genes exert their control over life processes. At least some of the new knowledge gained will be used to produce better standards of health care or to benefit society in other ways.

SELECTED BIBLIOGRAPHY

Crauford, D.I.O. and R. Harris. "Ethics of Predictive Testing for Huntington's Chorea: the Need for More Information." British Medical Journal. Vol. 293. 26 July 1986, pp. 249-251.

Crawfurd, M. d'A. "Prenatal Diagnosis of Common Genetic Disorders." British Medical Journal. Vol. 297. 20-27 August 1988, pp. 502-506.

Kolata, Gina. "Genetic Screening Raises Questions for Employers and Insurers." Science. Vol. 232. 18 April 1986, pp. 317-319.

Medical Research Council of Canada. Guidelines on Research Involving Human Subjects 1987. Minister of Supply and Services Canada, Ottawa, 65 pp.

Motulsky, Arno G. "Impact of Genetic Manipulation on Society and Medicine." Science. Vol. 219. 14 January 1983, pp. 135-140.

Nichols, Eve K. Human Gene Therapy. Harvard University Press, 1988, 251 pp.

Office of Technology Assessment (OTA). Human Gene Therapy: Background Paper. Congress of the United States, Washington, D.C., 1984, 105 pp.

President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Splicing Life: The Social and Ethical Issues of Genetic Engineering with Human Beings. United States Government Printing Office, Washington, D.C., 1982.

Suzuki, David and Peter Knudtson. Genethics: The Ethics of Engineering Life. Stoddard Publishing Company, 1988, 384 pp.

Walters, LeRoy. "The Ethics of Human Gene Therapy." Nature. Vol. 320. 20 March 1986, 225-227.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

GLOSSARY OF TERMS

ALPHA-FETOPROTEIN: A protein present in the blood of the fetus, infant, and the normal pregnant woman. Quantification of this protein aids in the diagnosis of spina bifida and Down syndrome.

AMINO ACID: The chemical building blocks of protein. Twenty different amino acids may be found in the proteins of humans.

AMNIOCENTESIS: A prenatal diagnostic procedure in which a needle is inserted through the abdominal wall of the pregnant woman to withdraw fluid from the amniotic sac (the fluid-filled sac surrounding the fetus). Fetal cells in the fluid can be analyzed for chromosomal abnormalities and genetic diseases. Alpha-fetoprotein also can be measured in the fluid.

AUTOSOME: Any of the chromosomes except the sex chromosomes (the X and Y chromosomes). Humans have 22 pairs of autosomes.

BASE: One of four specific chemical molecules in DNA - adenine, cytosine, guanine and thymine - the sequence of which contributes the informational content to nucleotide building blocks.

BASE PAIR: The bases form pairs on each strand of the DNA molecule. Adenine always pairs with thymine, and guanine with cytosine. This specific pairing forms the basis of DNA replication and information-transmitting capability.

BONE MARROW: The soft, pulpy material in the cavities of bones. The marrow contains the stem cells that give rise to all of the blood cells, including elements of the immune system.

CARRIER: A person who carries one copy of a gene associated with a recessive genetic disease, and one copy of its normal counterpart. The carrier usually does not show symptoms of the disease.

CHORIONIC VILLUS SAMPLING (CVS): A prenatal diagnostic procedure in which samples of the chorionic villi (fingerlike projections of the membrane surrounding the embryo early in pregnancy) are collected. The villi have the same genetic makeup as the fetus. Analysis of the cells by various methods can lead to identification of genetic diseases.

CHROMOSOME: A structure in the nucleus of the cell that contains the hereditary information encoded in the genes which are composed of DNA.

CLONING: Applied to genes, it refers to the use of bacteria or viruses to produce millions of copies of a specific sequence of DNA.

CYTOPLASM: All of the contents of a cell except the nucleus.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

DNA: Abbreviation for deoxyribonucleic acid, the molecule that contains the hereditary information in all living creatures, except for some viruses which contain ribonucleic acid or RNA.

ENZYME: A protein molecule that catalyzes chemical reactions in the living cell.

EXPRESSION: The activation of information in a gene.

FETOSCOPY: A procedure, utilizing a fiberoptic instrument, to view the fetus in the womb.

GENE: A sequence of DNA containing information for the synthesis of a single polypeptide or protein molecule. In classical genetics, a gene was defined as the fundamental unit of heredity that carries a single trait.

GENE SPLICING: The insertion of a sequence of DNA into a second DNA molecule in a "test tube".

GENOME: The total information contained in the genes of an organism.

HELPER CELL: Also called a "packaging cell", it is a cell that has been altered genetically to allow the production of a disabled virus capable of infecting target cells to achieve the insertion of a foreign gene in gene therapy.

HELPER VIRUS: A defective, or disabled, retrovirus used to assist the retroviral vector in inserting a foreign gene into the genome of a target cell.

HETEROZYGOUS: Having two different forms of a given gene on the paired chromosomes of a cell; for example, a cell may have one normal copy of a gene and one defective copy of the same gene.

HOMOZYGOUS: Having two identical copies of a given gene on the paired chromosomes of a cell.

LINKAGE ANALYSIS. The search for traits that may be inherited together, probably because their respective genes are close to one another on a chromosome.

MONOGENIC DISORDER: A disease caused by a defect in a single gene. Almost 4,000 monogenic disorders have been identified.

MUTATION: A change in the structure of DNA that alters the information it encodes.

NUCLEOTIDE: One of the building blocks of nucleic acids, DNA and RNA. Chemically, a nucleotide has three components: a base (in DNA, one of

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

adenine, thymine, cytosine or guanine; in RNA, uracil replaces thymine), a sugar molecule, and a phosphate group.

NUCLEUS: The structure in a cell containing the chromosomes.

ONCOGENE: A gene that is associated with the process of changing a normal cell into a cancerous cell. (see proto-oncogene)

PRENATAL DIAGNOSIS: The diagnosis of genetic diseases or other disorders in a developing fetus.

PROBE: A short piece of DNA or RNA of known structure or function which has been "tagged" with a tracer (such as a radioactive isotope) and which is used to locate and identify a specific gene or sequence on a chromosome.

PROTO-ONCOGENE: A gene capable of turning into an oncogene but which, under most conditions, participates in normal cell functions.

PROVIRUS: A copy of the genetic information of a retrovirus that is integrated into the DNA of an infected cell.

RECOMBINANT DNA: A DNA molecule assembled in a test tube using segments of DNA from two different sources. The segments are obtained by cutting a chromosome with restriction enzymes and "splicing" them together using an enzyme called DNA ligase.

RESTRICTION ENZYME: An enzyme produced by a bacterium which recognizes and cuts a specific nucleotide sequence, or "recognition site", of DNA. The enzyme has a protective function in the bacterial cell. The restriction endonuclease enzymes have been essential to the development of recombinant DNA technology. Almost 600 different enzymes are now known.

RESTRICTION FRAGMENT LENGTH POLYMORPHISM: An RFLP is the variation in the length of pieces of DNA obtained when two similar DNA molecules are cut by a restriction enzyme. This variation results from a mutation that has increased or decreased the number of recognition sites in one of the pieces of DNA. RFLPs are used in linkage analysis studies in carrier screening for genetic disease.

RETROVIRUS: One of a class of viruses that has RNA, rather than DNA, as the hereditary material. These viruses have the ability to copy their RNA into DNA inside the host cell and incorporate that DNA into the host genome as a provirus. For this reason, retroviruses have potentially important application as vectors in gene therapy.

RNA: The abbreviation for ribonucleic acid. RNA is the hereditary material in some viruses. In most living cells, RNA converts the information contained in DNA into protein or polypeptide synthesis in the cytoplasm of the cell.

SOMATIC: A term which refers to all the body tissues other than the reproductive, or germinal, tissues.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

STEM CELL: A cell, found in the bone marrow, which gives rise to the entire spectrum of blood-forming cells. Stem cells can replicate themselves to give rise to more stem cells, or can differentiate into cell lines that form the red and white blood cells.

TARGET CELLS: A cell type which, in somatic cell gene therapy, is removed from a patient, has a corrective gene inserted into its genome, and is then returned to the patient, carrying the normal gene.

TRANSCRIPTION: The copying of a key set of nucleotides in the gene from DNA into a single-stranded molecule of "messenger RNA". This is a key step in the expression of a gene.

TRANSDUCTION: The transfer of foreign DNA into a cell using a virus as the vector.

TRANSFECTION: The transfer of foreign DNA into a cell by chemical or physical methods.

TRANSLATION: The process of decoding the information in a molecule of messenger RNA and using it to direct the construction of protein or polypeptide molecules specified in the messenger RNA.

ULTRASOUND: The use of high-frequency sound waves to produce body images. The technique is used in prenatal diagnosis.

VECTOR VIRUS: A virus that has been altered with recombinant DNA technology to carry foreign DNA (for example, a normal human gene) into the genome of a target cell.

Étude générale

BP-188F

LA THÉRAPIE GÉNÉTIQUE HUMAINE

Thomas Curren

DIVISION DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
Novembre 1988

Bibliothèque du Parlement
Library of Parliament

Service de recherche

Le Service de recherche de la Bibliothèque du Parlement travaille exclusivement pour le Parlement, effectuant des recherches et fournissant des informations aux parlementaires et aux comités du Sénat et de la Chambre des communes. Entre autres services non partisans, il assure la rédaction de rapports, de documents de travail et de bulletins d'actualité. Les attachés de recherche peuvent en outre donner des consultations dans leurs domaines de compétence.

© Ministre des Approvisionnements et Services Canada 1989

N° de cat YM32-2/188F
ISBN 0-660-92693-8

THIS DOCUMENT IS ALSO
PUBLISHED IN ENGLISH

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

TABLE DES MATIÈRES

Page

INTRODUCTION 1

GÉNÉTIQUE ET HÉRÉDITÉ 4

LES MALADIES GÉNÉTIQUES 7

A. Les maladies monogéniques 8

B. Les maladies liées au sexe 10

C. Les aberrations chromosomiques 10

D. Les maladies multigéniques 11

LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE: L'ADN ET LES GÈNES 12

LA THÉRAPIE GÉNÉTIQUE DES CELLULES SOMATIQUES 15

A. Le vecteur rétroviral 19

B. Les contraintes et les problèmes potentiels 22

LE DIAGNOSTIC DES MALADIES GÉNÉTIQUES:
LE DÉPISTAGE PRÉNATAL ET DÉPISTAGE DES PORTEURS 24

A. Le diagnostic et le dépistage prénatals 25

B. Le dépistage des porteurs 30

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

Page

PRÉOCCUPATIONS ÉTHIQUES ET SOCIALES 31

A. La thérapie génétique des cellules somatiques par rapport à celle de la lignée germinale 31

B. Le dépistage prénatal 38

C. Le dépistage des porteurs 40

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE 45

LEXIQUE 46

CANADA

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

LA THÉRAPIE GÉNÉTIQUE HUMAINE

INTRODUCTION

L'numanité est exposée à une grande variété de maladies, dont bon nombre sont causées par des agents infectieux comme les bactéries et les virus et d'autres sont attribuables à des causes inconnues. Un troisième groupe de maladies comprend celles qui sont causées par un ou plusieurs gènes défectueux. Une maladie génétique est caractérisée par une anomalie d'une portion du patrimoine génétique qui produit un ou plusieurs symptômes observables indiquant un état de maladie. Ces maladies génétiques varient de l'état le plus insignifiant à l'état le plus grave. Dans les cas les plus sérieux, les manifestations caractéristiques consistent en une incapacité généralisée ou en une mort prématurée.

On estime que 1 à 2 p. 100 des nouveau-nés souffrent d'un défaut génétique quelconque(1). Ces dernières années, l'étendue des connaissances dans le domaine de la génétique humaine et de la biologie moléculaire a permis aux scientifiques d'identifier certains des gènes spécifiques responsables de maladies héréditaires. La capacité d'identifier ces gènes s'est accompagnée de la possibilité de corriger les défectuosités moléculaires à l'origine des maladies.

Depuis quelque temps déjà, la science médicale traite avec succès certaines maladies génétiques, y compris le diabète juvénile et certaines anomalies physiques, par le moyen de produits cnimiques

---

(1) États-Unis, Office of Technology Assessment (OTA), Human Gene Tnerapy: Background Paper, Wasnington (D.C.), Congrès des États-Unis, 1984, p. 1.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

tnérapeutiques, de régimes alimentaires ou de tecnniques cnirurgicales. Toutefois, avec la thérapie génétique, on a une intervention médicale de type qualitativement différent par laquelle on identifie la cause réelle de la maladie, on la cible et on la corrige à l'écnelle moléculaire.

Dans le cadre de la présente étude, on définira la tnérapie génétique humaine de la manière suivante:

> l'introduction délibérée de matériel génétique cnez un malade dans le but de corriger une anomalie particulière(2).

Les types d'anomalies génétiques traités dans cette étude sont ceux qu'on reconnaît typiquement comme reflétant un état de maladie. Des caractères généraux tels que l'intelligence, le comportement et l'apparence pnysique, qui sont contrôlés par d'innombrables gènes et qui sont généralement évalués en termes hautement subjectifs, seront exclus de notre analyse.

On peut séparer en deux catégories les tecnniques de tnérapie génétique: la <u>tnérapie génétique des cellules somatiques</u> et la <u>thérapie génétique de la lignée germinale</u>.

La première catégorie comprend les tecnniques prospectives qui cherchent à corriger une anomalie génétique par la modification des cellules somatiques ou non reproductrices; bien qu'une telle intervention tnérapeutique apporte un changement permanent et reproduisible cnez l'individu, elle ne touche pas les cellules reproductrices et, par conséquent, elle ne passe pas aux générations futures.

Par contre, la tnérapie génétique de la lignée germinale cherche à corriger les anomalies génétiques d'une manière telle que, non seulement elle guérit l'individu traité, mais elle permet la transmission de la modification à sa descendance. Dans ce cas, l'intervention tnérapeutique produirait une altération assez faible mais définitive de la constitution génétique du patient et, par extension, du capital génétique numain.

Pour beaucoup de personnel, la thérapie génétique numaine est une question fort controversée, en partie du fait qu'elle ouvre,

---

(2) <u>Ibid</u>., p. 2.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

du point de vue technique, des perspectives tout à fait nouvelles à la pratique médicale et en partie parce que la tecnnologie de l'ADN recombinant sur laquelle elle repose est très complexe et quelquefois sujette à controverse. De plus, dans certains segments de la population, on croit que la manipulation génétique des êtres humains n'est absolument pas acceptable.

Il existe un certain nombre d'autres questions liées à la tnérapie génétique qui ont aussi rapport à notre analyse. L'une d'elles est une controverse en soi: la pratique du dépistage prénatal destiné à identifier les anomalies génétiques ou autres chez le foetus. Quoique certaines techniques de dépistage comportent un faible risque de fausse-couche accidentelle, la préoccupation principale réside dans la possibilité offerte à une femme de choisir d'avoir un avortement lorsque l'on a diagnostiqué une anomalie importante, génétique ou autre, chez le foetus. Dans la société canadienne, cela crée pour beaucoup de gens un problème moral sérieux.

Malgré l'insuffisance de preuves cliniques, on a suggéré que certaines anomalies ou caractéristiques génétiques peuvent prédisposer des personnes à des maladies environnementales, en accroissant leur sensibilité aux contaminants chimiques ou aux radiations ionisantes. Cela aurait des répercussions sur les personnes qui travaillent dans certains milieux où l'exposition aux substances dangereuses atteint des taux mesurables et représente une réalité inévitable.

La thérapie génétique est fondée sur une tecnnologie complexe et sur des travaux de recherche continus, à la fine pointe des des sciences médicales et biologiques. La technologie a inévitablement donné naissance à des préoccupations concernant certains problèmes sociaux ou étniques qui lui sont ou lui seront associés. L'étude qui suit est une introduction à la technologie et à la science qui lui sert de fondement. Certaines des questions sociales et éthiques importantes sont définies et discutées sommairement.

On s'est efforcé d'employer un langage qui soit compréhensible aux non-scientifiques; toutefois, on n'a pu éviter d'inclure certains termes et concepts tecnniques plutôt complexes. Un lexique est

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

joint à l'étude, de même qu'une liste d'ouvrages recommandés permettant d'approfondir bon nombre des thèmes importants qui y sont abordés.

GÉNÉTIQUE ET HÉRÉDITÉ

Tous les êtres vivants sont formés de cellules, unités intégrées fondamentales de l'activité biologique. Tous sont aussi capables de se reproduire, assurant ainsi la perpétuation des espèces par la naissance de générations successives. Le fil organique qui relie successivement chaque génération à celle qui l'a précédée, grâce à des des caractères physiques communs, est l'acide désoxyribonucléique, ou ADN, substance chimique complexe contenue dans le noyau de chaque cellule et renfermant l'information héréditaire dans tous les organismes, à l'exception des plus primitifs.

Chez les humains, comme dans tous les organismes nautement développés, l'ADN est renfermé, dans le noyau cellulaire, à l'intérieur de structures distinctes connues sous le nom de chromosomes. Les cellules humaines ont 23 paires de chromosomes, soit 46 au total. Toute l'information génétique essentielle à la vie et à la reproduction de l'espèce humaine est contenue dans les chromosomes. Ces structures microscopiques constituent ainsi le génome humain.

Chez la plupart des organismes supérieurs, y compris les êtres humains, les chromosomes sont en paires; techniquement parlant, les cellules sont diploïdes. Les cellules reproductrices, le spermatozoïde et l'ovule, ne contiennent qu'une série de 23 chromosomes; elles sont haploïdes. Au cours de la reproduction, lorsque le spermatozoïde et l'ovule s'unissent par [illegible]sation, les deux cellules haploïdes forment un zygote diploïde qui, [illegible] processus de division cellulaire, finit par produire un embryon et par la suite un enfant. Le sexe de l'individu qui en résulte est déterminé par les chromosomes sexuels, dont l'un provient de l'ovule et l'autre du spermatozoïde. Chaque ovule possède un chromosome X; chaque spermatozoïde possède soit un chromosome X, soit un chromosome Y. Une paire de chromosomes X donne un enfant de sexe féminin et une

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

combinaison X-Y, un enfant de sexe masculin. Ainsi, le sexe de la descendance est déterminé par le père. Un fait significatif concernant le génome humain est que le chromosome X est beaucoup plus grand que le chromosome Y. Par conséquent, l'observation visuelle des chromosomes de la cellule diploïde révèle le sexe de l'individu. Le typage sexuel peut se faire avec des cellules foetales selon un procédé de diagnostic prénatal standard.

Une cellule normale contient une paire de chromosomes sexuels et 22 paires de chromosomes non sexuels, ceux-ci portant le nom d'autosomes. Les gènes, unités individuelles de l'hérédité, sont contenus dans les chromosomes. La génétique et l'hérédité sont des sujets complexes, mais, aux fins de notre étude, certaines notions élémentaires suffiront à donner au lecteur une idée des points les plus importants et à le préparer à une discussion des maladies génétiques et de la thérapie génétique.

La plupart des individus savent bien que les lois fondamentales de l'hérédité ont d'abord été découvertes au XIX^{e} siècle par le moine et botaniste autrichien Gregor Mendel. Les études classiques de Mendel sur l'hérédité de certains traits chez les pois ont ouvert la porte à la compréhension que nous avons de la génétique. Certains traits, comme la couleur de la fleur des pois étudiés par Mendel, résultent de l'action de gènes uniques et sont connus comme traits monogéniques. En ce qui concerne ces traits, le processus de l'hérédité est d'habitude simple et, par conséquent, facile à étudier.

Par contre, nombreux sont les traits qui sont déterminés par l'interaction de plusieurs gènes. Ces traits multigéniques n'obéissent pas aux simples lois mendéliennes sur l'hérédité et sont particulièrement difficiles à étudier. Beaucoup de caractères humains courants, comme la couleur des yeux, la taille et l'intelligence, sont multigéniques ou polygéniques.

Étant donné que les chromosomes viennent en paires, les gènes qui contrôlent les divers traits et caractères humains existent aussi en paires. (Une exception évidente à cette loi existe chez le mâle, dont les deux chromosomes sexuels, le X et le Y, sont différents, de sorte que la complémentarité est absente pour le chromosome X. Nous reviendrons sur

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

ce point.) Le couplage des gènes complique le processus de l'nérédité car les gènes peuvent être soit dominants, soit récessifs.

Un gène récessif ne s'exprime que s'il s'apparie à un gène récessif similaire, condition que l'on dénomme double récessif. L'union d'un gène récessif et d'un gène dominant masque l'effet du premier, totalement ou en partie. Lorsque les deux gènes d'une paire sont identiques, comme dans le cas du double récessif, on dit que l'individu est nomozygote pour ce gène; lorsque les gènes sont différents, on emploie le terme hétérozygote.

Certains traits (ainsi que certaines maladies) sont contrôlés par des gènes qui se trouvent sur le chromosome X. Cela a une grande importance pour les hommes, étant donné qu'ils ne possèdent qu'un seul chromosome X (provenant de la mère) et qu'il leur manque au moins une partie de la série de gènes équilibrants qu'ont les femmes du fait qu'elles possèdent un deuxième chromosome X. En plus du trait évident de la détermination sexuelle, les gènes du chromosome Y contrôlent peu de traits particuliers et n'entraînent aucune anomalie connue.

Il importe aussi de reconnaître que l'ensemble des caractères et de l'activité d'un individu est régi par une interaction complexe entre l'hérédité génétique et les influences environnementales. La taille en est un bon exemple. La taille maximale possible est contrôlée par les gènes, mais l'expression du potentiel génétique est influencée profondément par un grand nombre de facteurs, et particulièrement par l'alimentation de l'individu pendant ses années de croissance. L'intelligence de base dépend aussi de l'nérédité, mais le niveau d'intelligence qui va s'exprimer pour tout individu est, dans une large mesure, influencé par des facteurs environnementaux tels que l'alimentation et l'état de santé au cours des années de croissance, l'environnement et l'éducation.

Le patrimoine génétique total de l'être numain est le produit de processus d'évolution complexes étalés sur des millénaires. L'organisme humain "idéal" serait doté d'un génome parfaitement équilibré et intégré, chaque gène fonctionnant normalement pour produire un individu tout à fait en bonne santé. Un tel individu idéal n'existe pas car le matériel génétique, c'est-à-dire l'ADN, subit des modifications spontanées

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

de sa structure moléculaire. Ces modifications sont appelées mutations et, bien que petites, elles sont généralement nuisibles, parfois à l'extrême, causant des anomalies de fonction ou de structure chez l'individu touché. Lorsque la mutation est assez importante pour causer une défectuosité métabolique ou physique perceptible, ce qui peut survenir par exemple si une enzyme anormale est produite par l'organisme, on considère la défectuosité comme une maladie génétique(3).

LES MALADIES GÉNÉTIQUES

L'idée que certaines maladies humaines pouvaient être de nature génétique et suivre un mode héréditaire spécifique a d'abord été proposée au début du siècle par un médecin et scientifique britannique, Archibald Garrod(4). Garrod a suggéré que certaines maladies humaines pouvaient être dues à des "erreurs innées du métabolisme" et que de telles défectuosités biochimiques pouvaient être causées par des anomalies génétiques dont le mode héréditaire suivrait peut-être les principes mendéliens.

La déclaration de Garrod s'est avérée correcte et l'on a montré qu'un certain nombre de maladies génétiques résultent de protéines anormales dont la synthèse dans l'organisme est sous le contrôle de gènes possédant le même type d'anomalie. La première maladie biochimique ou moléculaire décrite a été une maladie du sang, l'anémie falciforme, dans laquelle on a trouvé qu'une protéine anormale de l'hémoglobine était le facteur de causalité(5).

---

(3) Une enzyme est une protéine complexe produite par les cellules vivantes et qui catalyse des réactions biochimiques spécifiques dans l'organisme.

(4) États-Unis, OTA (1984), p. 13.

(5) Linus Pauling et al., "Sickle Cell Anemia: A Molecular Disease". Science, vol. 110, 1949, p. 543-548.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

Il existe environ 4 000 maladies génétiques numaines(6) à gène unique ou monogéniques; heureusement, la plupart sont extrêmement rares. Dans les maladies monogéniques, le syndrome de l'affection résulte de l'action d'un seul gène anormal. Ce groupe comprend des maladies dominantes et des maladies récessives. Une maladie dominante se manifeste lorsqu'un seul des deux cnromosomes d'une paire porte le gène anormal. Dans une maladie récessive, les deux chromosomes doivent porter le gène anormal pour que la maladie se manifeste. Plus de 500 maladies génétiques sont des affections monogéniques récessives.

On dit de certaines maladies génétiques qu'elles sont liées au sexe, car le gène anormal est situé sur le cnromosome X. Il existe de nombreuses maladies génétiques multigéniques ou polygéniques, c'est-à-dire résultant de l'interaction de plusieurs gènes. On trouvera une description des divers types de maladies dans les paragrapnes suivants.

A. Les maladies monogéniques

Déficience en ADA: L'ADA, ou adénosine désaminase, est une enzyme dont l'absence de l'organisme entraîne des erreurs du métabolisme qui sont responsables de l'innibition du système immunitaire. Il s'agit d'une affection autosomique dominante, c'est-à-dire que le gène est situé sur un autosome (un chromosome non sexuel) et qu'il suffit qu'un seul des deux cnromosomes de la paire porte le gène anormal pour que la maladie se manifeste. La déficience en ADA se manifeste à la naissance et, en l'absence de traitement, les enfants atteints meurent avant deux ans. Il s'agit d'une maladie rare; on en signale entre 40 et 50 cas par année dans le monde entier.

Maladie de Huntington: Aussi connue sous le nom de cnorée de Huntington, cette maladie ne se manifeste qu'entre l'âge de 30 et 50 ans. Toujours fatale, elle entraîne la détérioration progressive des

(6) Eve K. Nicnols, Human Gene Tnerapy, Cambridge (Massacnusetts), Harvard University Press, 1988, p. 17.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

cellules du cerveau. Parmi les symptômes qui s'y rattacnent, on trouve la démence et des troubles moteurs. C'est une maladie autosomique dominante dont la fréquence est d'environ un cas sur 10 000 nouveaux-nés vivants.

Maladie polykystique rénale: C'est une maladie dominante, qui se caractérise par une détérioration progressive de la fonction rénale et qui s'accompagne du développement d'un grand nombre de kystes dans les reins.

Fibrose kystique: Trouble autosomique récessif, c'est la maladie génétique la plus courante présentant pour les enfants un danger mortel; on en compte environ un cas sur 1 800 naissances au Canada. On ne connaît pas la cause particulière de la fibrose kystique. Ces dernières années, les méthodes de traitement de cette maladie incurable se sont améliorées, mais la plupart des victimes meurent avant d'atteindre l'âge de 30 ans. Elle se caractérise par la production de mucus épais et collant qui entraîne des problèmes respiratoires et digestifs. La mort est causée par la présence de mucus dans les poumons et par une déficience dans la fonction pancréatique.

Déficience en PNP: L'absence de l'enzyme purine nucléoside pnospnorylase (ou PNP) entraîne des désordres métaboliques responsables de la destruction du système immunitaire selon un mode quelque peu semblable à celui de la déficience en ADA décrite ci-dessus. La déficience en PNP est un trouble autosomique récessif extrêmement rare dont on ne signale qu'environ neuf cas par an.

Maladie de Tay-Sachs: Trouble autosomique récessif, cette maladie affecte les nouveau-nés et cause un retard de croissance, la paralysie, la démence et la cécité. La mort est inévitable et survient d'nabitude avant l'âge de quatre ans. Le gène défectueux contrôle la production d'une enzyme, l'nexosaminidase A, qui intervient dans le métabolisme des cellules du cerveau. Ce gène possède un lien etnnique et géograpnique étant donné qu'il se trouve le plus fréquemment parmi les

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

juifs asnkénazes originaires de l'Europe de l'Est. Aux États-Unis, le nombre de cas annuels est tombé à environ 10 grâce à un programme de dépistage de porteurs qui a été couronné de succès.

B. Les maladies liées au sexe

Dystrophie musculaire (type Duchenne): Il s'agit d'une maladie liée au chromosome X et causée par un gène récessif. Par conséquent, elle affecte plutôt les hommes. Les femmes peuvent porter le gène défectueux sur un chromosome X, mais les effets sont masqués si le gène est normal sur le deuxième chromosome X. La maladie affecte le métabolisme musculaire et la mort survient généralement avant l'âge de 20 ans. Sa fréquence est d'environ un cas sur 7 000 naissances vivantes.

Hémophilie: Cette maladie était autrefois courante dans les familles royales européennes où les mariages entre proches parents étaient fréquents. Elle est causée par des gènes récessifs liés au cnromosome X. La maladie se manifeste le plus souvent cnez les hommes et se transmet généralement par les femmes, qui portent les gènes mais sont elles-mêmes sans symptômes. L'hémophilie survient environ dans un cas sur 10 000 nouveaux-nés vivants.

Syndrome de Lesch-Nyhan: C'est une maladie liée au cnromosome X et résultant de la déficience de l'enzyme hypoxantnine-guanine phosphoribosyle transférase (HGPRT). Elle est particulièrement tragique car elle frappe les enfants et se caractérise par l'automutilation impulsive ainsi que par d'autres troubles mentaux et de comportement. Maladie rare, le syndrome de Lesch-Nynan survient dans un cas sur 100 000 naissances vivantes.

C. Les aberrations chromosomiques

Certaines maladies génétiques sérieuses résultent de la présence d'un nombre anormal de cnromosomes dans les cellules. Ce groupe

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

comprend des troubles affectant aussi bien les autosomes que les chromosomes sexuels.

Syndrome de Down: Autrefois nommé "mongolisme", le syndrome de Down résulte de la présence d'une copie supplémentaire du cnromosome numéro 21, condition que l'on appelle "trisomie". Les symptômes les plus sérieux sont l'arriération mentale, les anomalies cardiaques congénitales, la vulnérabilité accrue à l'infection et le raccourcissement de l'espérance de vie.

Syndrome de Klinefelter: Trouble qui toucne les nommes et qui résulte d'un ou plusieurs chromosomes X supplémentaires, le résultat étant le plus souvent la configuration XXY. Les symptômes comprennent l'infertilité, l'atrophie des testicules, des caractères sexuels secondaires mal développés et, chez de nombreuses victimes, une intelligence au-dessous de la normale.

Syndrome de Turner: Affection de la femme qui résulte en général de l'absence d'un chromosome X et dont les symptômes comprennent une petite taille, un cou palmé et l'absence de développement des caractères sexuels secondaires. L'intelligence est normale.

D. Les maladies multigéniques

Dans cette catégorie, on trouve un certain nombre de maladies qui ne résultent pas seulement de gènes défectueux mais qui peuvent aussi être influencées par des facteurs environnementaux tels que l'alimentation ou le tabac. Par exemple, l'atnérosclérose est la forme d'artériosclérose (durcissement des artères) la plus connue, et elle se caractérise par le dépôt local de substances adipeuses (lipides) dans les parois ou les cavités des vaisseaux sanguins. La maladie peut être due à des défectuosités du métabolisme des lipides dont beaucoup sont d'origine génétique. De plus, on soupçonne que certains cancers et maladies mentales

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

sont dus à plusieurs gènes qui agissent de concert. Les facteurs environnementaux jouent sans doute aussi un rôle important dans ces maladies.

LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE: L'ADN ET LES GÈNES

En 1953, James Watson, généticien américain, et Francis Crick, biophysicien britannique, qui travaillaient ensemble à l'Université de Cambridge, découvrirent la structure moléculaire de l'ADN. Aboutissement de plusieurs décennies de recherche sur le fondement moléculaire de la génétique et de l'hérédité, leur découverte a jeté les bases des progrès révolutionnaires de la connaissance et de la technologie qui permettent aujourd'hui aux scientifiques de manipuler la base chimique de la vie. On connaissait bien les principes de l'hérédité depuis la redécouverte des études de Mendel au début de ce siècle, mais le mécanisme par lequel l'information génétique est transmise d'une génération à une autre demeurait un mystère.

L'acide désoxyribonucléique (ou ADN) est une molécule complexe à double chaîne qui se torsade en hélice. La molécule d'ADN, dans sa représentation schématique courante, ressemble à une échelle en forme de spirale dans laquelle les "montants" sucre-phosphate sont liés entre eux par des "barreaux" qui sont en fait des paires de substances chimiques nommées bases. L'ADN humain ne comprend que quatre bases: l'adénine, la thymine, la guanine et la cytosine. Dans la molécule d'ADN, l'adénine s'apparie toujours avec la thymine et la guanine s'apparie toujours avec la cytosine: la représentation biochimique abrégée de ces paires de bases est A-T et G-C.

De façon simplifiée, les quatre bases représentant l'alphabet génétique, et la séquence des paires de bases situées tout au long de la molécule d'ADN forme un vocabulaire biochimique codant l'information génétique essentielle à tous les mécanismes de la vie. De plus, la spécificité absolue du couplage des bases, A-T et G-C, constitue un mécanisme selon lequel chaque molécule parente d'ADN peut être copiée pour former deux molécules filles d'ADN. Ce processus porte le nom de

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

réplication et il a lieu du fait que les deux côtés de la molécule d'ADN ne sont pas identiques, mais complémentaires.

Lorsque la molécule d'ADN se sépare longitudinalement en deux au cours de la reproduction cellulaire, les paires de bases se détachent les unes des autres, un peu comme une fermeture éclair que l'on ouvre. Chaque moitié de la molécule d'ADN sert alors de matrice dans la réplication; la cellule synthétise de nouvelles bases pour former les "barreaux" de l'échelle d'ADN, et de nouvelles molécules de sucre-phosphate pour former les "montants" de la structure. La spécificité du couplage des bases fait en sorte que lors de la synthèse des deux molécules filles d'ADN à partir des deux matrices de la molécule originale, chacune sera identique à la fois au parent et à l'autre.

On peut définir un gène du point de vue moléculaire en décrivant le mode spécifique selon lequel il contrôle l'activité métabolique. Vers les débuts de l'évolution des connaissances en génétique moléculaire, on suggérait qu'un gène contrôlait la production d'une enzyme. C'était l'hypothèse "un gène, une enzyme" qui prévalait. Toutefois, étant donné que les gènes contrôlaient aussi la production de protéines qui n'étaient pas des enzymes, l'hypothèse a été modifiée pour devenir "un gène, une protéine".

Plus tard, on a trouvé que la production de certaines protéines complexes était sous le contrôle de plus d'un seul gène. Par exemple, l'hémoglobine, protéine dont dépend la capacité du sang de transporter l'oxygène, consiste en deux chaînes de polypeptides dont chacune est codée par un gène différent(7). Ainsi, selon le courant de pensée actuel, un gène est considéré comme une séquence d'ADN qui code un polypeptide spécifique.

Un chromosome humain de taille moyenne contient environ 100 millions de paires de bases. Les gènes contenus dans les chromosomes consistent en des séquences spécifiques de ces paires de bases. Le nombre

---

(7) Un polypeptide est une grande molécule composée d'une chaîne d'acides aminés. Elle ressemble à une protéine, mais elle est plus petite. Comme on vient de le mentionner, une protéine peut être formée de plusieurs polypeptides.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

de paires de bases dans un gène particulier dépend de la taille et de la complexité du polypeptide particulier dont il contrôle la production. Dans un polypeptide, chaque acide aminé est codé par trois bases, ou nucléotides, de l'ADN du gène. Ces "triplets-codes" ont été identifiés pour chacun des 20 acides aminés présents chez les êtres humains. Un gène "typique" codant pour un polypeptide ou une protéine pourrait consister en plusieurs milliers de paires de bases.

De nos jours, les scientifiques sont capables de déterminer la séquence des bases dans une molécule d'ADN, ce qui leur a permis de développer une compréhension du vocabulaire génétique. Ce processus de détermination des bases se nomme "séquençage". Il s'agit d'une tecnnique très complexe qui fait appel à l'utilisation d'enzymes provenant de bactéries et capables de couper la molécule d'ADN originale en fragments à des points particuliers des séquences de nucléotides. Ces fragments sont séparés et subissent des subdivisions additionnelles par des métnodes chimiques. On identifie ensuite les séquences de paires de bases des fragments à partir des informations recueillies(8).

La capacité d'identification des gènes au niveau moléculaire en tant qu'entités chimiques spécifiques a permis aux scientifiques d'isoler des gènes particuliers et de réaliser la production de copies multiples d'un même gène grâce à un processus appelé clonage des gènes. En termes simples, le clonage des gènes consiste à isoler un gène et à l'insérer ensuite dans un véhicule de clonage: celui-ci peut être soit une bactérie, soit un virus bactérien (bactériopnage). Le gène isolé est inséré ou "épissé" dans l'ADN de la bactérie ou du virus au moyen d'enzymes de restriction. On laisse alors le micro-organisme se multiplier selon son cycle de croissance naturel, et le gène qui a été inséré se reproduit par la même occasion.

Étant donné que les micro-organismes se reproduisent très rapidement, il est possible de produire des milliards de gènes en l'espace

---

(8) Le enzymes bactériennes qui servent à fragmenter la molécule d'ADN sont nommées endonucléases de restriction. Ce sont les mêmes enzymes qui sont utilisées dans la tecnnologie de l'ADN recombinant, que l'on appelle aussi "épissage des gènes".

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

d'un jour. Par exemple, de nombreuses bactéries se multiplient environ toutes les 40 minutes. En supposant des conditions de croissance idéales, une seule cellule bactérienne se divisant à cette vitesse pourrait produire environ 70 milliards de cellules en 24 heures. Les virus se reproduisent avec une vitesse aussi impressionnante.

Jusqu'à présent, les scientifiques ont isolé et cloné environ 300 gènes humains, y compris des contreparties génétiques normales des gènes défectueux responsables de nombreuses maladies génétiques, dont la déficience en ADA, la déficience en PNP, le syndrome de Lesch-Nyhan, la thalassémie ainsi que les hémophilies A et B.

Il semblerait à première vue que le fait d'avoir accès à un gène normal cloné et l'existence de la technologie éprouvée de l'ADN recombinant place la science médicale au seuil d'une thérapie génétique efficace. En effet, il y a à peine quelques années, on croyait qu'une telle thérapie était très prochaine. Malheureusement, l'insertion efficace de gènes normaux dans les mammifères s'est avérée plus difficile que prévu. Les techniques proposées de thérapie génétique vont faire l'objet de la section suivante.

LA THÉRAPIE GÉNÉTIQUE DES CELLULES SOMATIQUES

On a déjà mentionné au début de cette étude qu'il existe deux catégories fondamentales de thérapie génétique: celle des cellules somatiques et celle de la lignée germinale. Du point de vue technologique, cette dernière est de loin la la plus difficile. De plus, des préoccupations éthiques sérieuses sont associées à cette approche du traitement des maladies génétiques, car cette thérapie affecte non seulement le malade mais aussi sa descendance. Certains de ces points seront traités plus loin.

À l'heure actuelle, on ne considère comme possibilité réaliste que la thérapie génétique des cellules somatiques. Cette approche cherche à modifier uniquement la constitution génétique des cellules non reproductrices. L'approche fondamentale actuelle consiste à choisir

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

une maladie génétique caractérisée par un gène défectueux causant une déficience enzymatique chez la victime. Cette déficience provoque la perturbation d'un certain processus métabolique essentiel qui s'exprime par le syndrome d'une maladie. Jusqu'à présent, les chercheurs en médecine ont réussi à mettre au clair le processus d'environ 250 maladies génétiques(9).

Idéalement, une technologie de thérapie génétique consisterait probablement à envelopper le gène d'une manière particulière pour le donner au malade en une seule injection. Le gène correcteur suivrait ensuite son chemin pour atteindre les cellules visées dans le tissu approprié, par exemple les cellules de la moelle osseuse dans le cas de l'anémie falciforme, ou les cellules musculaires dans le cas de la dystrophie musculaire de Duchenne. Une fois à l'intérieur de la cellule, le gène normal serait intégré de façon permanente à la structure génétique, il dirigerait la production du métabolite nécessaire, et tous les symptômes de la maladie disparaîtraient. La guérison serait définitive.

Une pareille technologie n'est pas encore disponible à l'heure actuelle. L'injection d'ADN dans le sang serait inefficace en raison de la destruction de l'ADN à l'état nu, soit par les substances chimiques du sang, soit par le système immunitaire du malade. En outre, on n'est pas encore capable de diriger les gènes clonés vers les cellules visées par une simple injection. Si, dans le cadre de ce scénario, il y avait malgré tout incorporation d'ADN, elle se produirait au hasard un peu partout dans l'organisme, le gène se déposerait dans des tissus qui n'en ont pas besoin, et les cellules reproductrices pourraient aussi être touchées.

C'est notamment pour ces raisons que les chercheurs en médecine se tournent vers des techniques qui consistent à introduire des gènes clonés dans des cellules qui sont extraites de l'organisme et qu'on y réintroduit ensuite. Si l'on procède ainsi, c'est surtout pour des raisons pratiques, mais cette méthode présente de plus un facteur de sécurité intrinsèque. En effet, si quelque chose d'irrégulier apparaissait au cours du transfert de gène, il serait possible d'interrompre l'intervention sans

---

(9) Nichols (1988), p. 17.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

aucun danger pour le malade. À l'heure actuelle, on ne peut manipuler de cette manière que les cellules de la moelle osseuse et les cellules de la peau.

Par ailleurs, il est nécessaire que le produit du gène normal, par exemple une enzyme essentielle, atteigne les parties de l'organisme qui en ont besoin. Pour certaines maladies génétiques, il serait souhaitable que le produit du gène atteigne la circulation sanguine afin d'y exercer ses effets bénéfiques. Étant donné que la moelle osseuse fabrique les différents types de cellules qui circulent dans tout l'organisme et que la transplantation de la moelle est une technologie médicale bien établie, c'est probablement ce tissu qui sera choisi pour réaliser les premiers essais de la thérapie génétique humaine.

La moelle osseuse présente toutefois des problèmes qui ont contribué à retarder l'application pratique de la thérapie génétique et qui proviennent du fait que chez les mammifères, le système de fabrication du sang est extrêmement complexe. Le type de cellule qui se trouve à la base du système est la cellule souche, un type de cellule primitif et non différencié qui, au fur et à mesure qu'il se développe en passant par une série d'étapes, évolue pour former les différents composés cellulaires dus système sanguin. Cette cellule continue à se diviser indéfiniment, en fait pendant toute la vie. Par contre, les types de cellules dérivés des cellules souches ont une durée de vie limitée.

Par conséquent, la cellule cible dans laquelle on cherche à insérer le gène est la cellule souche, source continue de cellules sanguines qui contiennent le gène introduit destiné à traiter la maladie. L'insertion du gène dans les cellules plus développées de la moelle osseuse ne serait pas efficace étant donné que dans leur cas, la durée de vie est limitée; à leur mort, le gène inséré se perdrait et les symptômes de la maladie réapparaîtraient.

Malheureusement, les cellules de la moelle osseuse ne contiennent qu'environ 0,01 p. 100 de cellules souches qui, par surcroît, sont difficiles à distinguer parmi les cellules plus mûres de la moelle osseuse(10). Par conséquent, le système de transfert de gène choisi

---

(10) Ibid., p. 103.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

devra être extrêmement efficace pour qu'un nombre suffisant de cellules soucnes reçoive le gène normal.

Il existe d'autres problèmes. Les cellules sanguines traversent au cours de leur maturation diverses pnases de développement. Selon des travaux de recherche récents, il apparaît que dans ces cellules en maturation, les gènes sont "mis en marcne" ou "arrêtés" selon la pnase de développement concernée. Cette caractéristique du processus de maturation pourrait entraver l'expression du gène "étranger" inséré afin de corriger le gène défectueux.

L'insertion d'un gène dans les cellules d'un tissu de mammifère ou tout autre tissu est un exercice difficile. Idéalement, le cnercheur en médecine aimerait remplacer le gène défectueux par sa contre-partie normale qui fonctionnerait alors correctement dans la cellule, commençant ou interrompant la production de la quantité exacte de protéine, selon l'ordre qu'elle recevrait de la cellule. La science est encore bien loin d'atteindre cet idéal; il existe déjà des tecnniques qui permettent d'insérer des gènes étrangers dans des cellules cibles, mais on n'a pas encore réussi à les insérer dans des cnromosomes spécifiques. Il n'existe pas à l'neure actuelle de tecnnologie capable d'inactiver un gène dans un animal ou de l'en retirer, bien qu'on ait réussi à le faire dans des organismes unicellulaires comme les bactéries ou les virus, et aussi dans cellules animales cultivées dans un milieu artificiel. Par conséquent, les techniques de tnérapie génétique humaine que l'on propose sont des tecnniques "d'addition de gènes" plutôt que de "correction de gènes".

Dans ce processus, deux autres objectifs auxquels on a déjà fait allusion sont importants. L'un consiste à obtenir l'expression appropriée du gène inséré, c'est-à-dire de lui faire syntnétiser la quantité désirée de protéine. L'autre consiste à assurer que le gène inséré ne va pas nuire à la cellule cible ou au malade.

Il existe actuellement trois catégories de tecnniques permettant l'insertion de gènes étrangers dans les cellules de mammifères. Ce sont: 1° des techniques qui utilisent des virus, en particulier des rétrovirus, 2° des tecnniques cnimiques et pnysiques, et 3° des tecnniques

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

de fusion. Celle qui utilise les rétrovirus, grâce à la création d'un vecteur rétroviral, est considérée comme la plus prometteuse(11). Dans les paragraphes suivants, on ne traitera que de cette tecnnique, bien qu'un certain nombre d'autres soient en train d'être mises au point.

A. Le vecteur rétroviral

Une description simplifiée d'un virus consiste à le représenter comme un noyau d'acide nucléique enveloppé d'une coucne protéique protectrice. L'acide nucléique viral est semblable à un cnromosome et consiste soit en acide désoxyribonucléique (ADN), soit en acide ribonucléique (ARN) qui lui est apparenté. Souvent considéré comme étant à la limite entre le vivant et l'inanimé, un virus a essentiellement une fonction unique, celle de se reproduire. Pour accomplir cet objectif très restreint, un virus est obligé d'infecter une cellule végétale ou animale vivante. Une fois à l'intérieur de la cellule hôte, le virus devient un parasite intracellulaire.

En simplifiant beaucoup, on peut dire que le virus infecte la cellule vivante en se fixant à sa paroi et en lui "injectant" son noyau d'acide nucléique. L'acide nucléique viral, ou génome, contient des gènes responsables de la prise de contrôle et de la réorganisation des activités de la cellule hôte, y compris la direction de la production de composants moléculaires destinés à de nouvelles particules virales. Dans de nombreuses maladies d'origine virale, le cycle de la maladie (au niveau cellulaire) se termine avec la libération de centaines de particules virales "filles" et la mort de la cellule hôte. Les cellules filles vont ensuite infecter d'autres cellules de l'organisme hôte.

D'autres virus suivent des modes d'infection différents. Ils peuvent par exemple incorporer leur acide nucléique au génome de la cellule hôte, et peut-être n'exercer qu'une faible influence sur la survie de celle-ci. Par contre, l'apparence et l'activité de la cellule nôte et de l'hôte lui-même peuvent en être profondément affectées.

---

(11) Ibid., p. 108.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

Les rétrovirus sont un groupe unique de virus dont le matériel génétique est l'ARN, plutôt que l'ADN. Ces virus ont la capacité d'infecter une cellule et de copier ensuite leur ARN sous forme d'ADN dans la cellule hôte, au moyen d'une enzyme rétrovirale connue sous le nom de transcriptase inverse. L'ADN ainsi formé est ensuite incorporé dans le génome de la cellule hôte. Dans cet état, le rétrovirus est nommé provirus, nom indiquant qu'il a la capacité de se transformer à un moment donné en virus actif. Un trait des rétrovirus qui en fait des véhicules de livraison ou vecteurs intéressants en thérapie génétique est que, à l'état naturel, ils portent souvent des gènes étrangers (non viraux).

Le passage des rétrovirus de leur état naturel à celui de vecteur destiné à insérer des gènes normaux dans des cellules de mammifères est un processus difficile et complexe. Le vecteur rétroviral doit être capable d'infecter la cellule hôte, de copier son ARN sous forme d'ADN et d'insérer son génome dans le chromosome hôte. Le provirus généré par le vecteur doit être structuré de manière à diriger la synthèse des protéines humaines désirées, mais non des protéines virales; autrement dit, le provirus doit être empêché de prendre en main la production de nouvelles particules virales.

La création d'un vecteur rétroviral commence avec l'insertion du ou des gènes humains appropriés dans le provirus rétroviral à l'intérieur d'une cellule hôte(12). On y arrive à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant, que l'on appelle aussi "épissage des gènes". L'insertion du ou des gènes humains se fait lorsque le virus est à l'état de provirus car il est plus facile de travailler avec l'ADN qu'avec l'ARN qui constitue le génome rétroviral. Au cours de ce procédé, le provirus subit une modification supplémentaire qui consiste en l'extraction de son génome des trois gènes qui codent les protéines virales nécessaires pour convertir le provirus en rétrovirus actif. Toutefois, le provirus

---

(12) Le rétrovirus utilisé le plus couramment est le virus de la leucémie murine de Moloney (MoMLV pour Moloney Murine Leukemia Virus). Les cellules nôtes utilisées pour propager et modifier le provirus du vecteur sont des cellules de souris en culture artificielle.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

conserve les éléments génétiques nécessaires à l'insertion de son ADN dans celui des cellules hôtes.

Compte tenu du fait qu'il a fallu absolument modifier le provirus de manière à empêcher son activité en tant que virus infectieux, il est fondamentalement "coincé" à l'intérieur du chromosome de sa cellule hôte. La deuxième étape de la création d'un système de livraison de gène est de former une cellule auxiliaire ou cellule "d'empaquetage". Cette cellule aura la capacité de produire les protéines virales requises pour empaqueter le vecteur provirus recombinant.

Cette étape essentielle est réalisée à l'aide d'un "virus auxiliaire" emprisonné à l'intérieur du génome de la cellule auxiliaire. Le virus auxiliaire est défectueux, tout comme le provirus vecteur, mais de manière complémentaire au provirus; c'est-à-dire que chacun des deux composants du système de livraison de gène possède des capacités dont l'autre est dépourvu. Comme le provirus, le virus auxiliaire été modifié dans la cellule hôte par des techniques de recombinaison de l'ADN, et il est incapable de s'envelopper dans une capsule de protéines virales. Par contre, il contient les gènes nécessaires à la synthèse de ces protéines virales, qui sont donc présentes dans son cytoplasme.

La troisième et dernière étape de la création du système de livraison de gène, la production du vecteur rétroviral lui-même, a lieu dans la cellule auxiliaire. On ajoute des copies du provirus vecteur (contenant le gène humain) à des cultures de cellules auxiliaires en les soumettant à des conditions qui favorisent le transport d'ADN dans les cellules. Le provirus vecteur s'intégre dans le génome de certaines cellules auxiliaires de la culture. Au cours du métabolisme cellulaire normal, l'ADN (y compris le provirus vecteur) est copié sous forme d'ARN.

Le provirus vecteur contient le gène qui intervient dans "l'empaquetage" de l'ARN rétroviral dans une envelope de protéines virales, et comme nous l'avons déjà mentionné, ces protéines sont présentes dans la cellule auxiliaire; l'ARN vecteur est donc automatiquement enrobé de protéines, et des particules virales entières sont ainsi formées.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

Celles-ci sont ensuite libérées de la cellule auxiliaire par "bourgeonnement" sur la membrane de la cellule auxiliaire.

Ces particules virales, qui en un sens sont des virus "hybrides", sont infectieuses, mais elles ne peuvent infecter une cellule qu'une seule fois; le génome viral hybride est dépourvu des gènes responsables de la fabrication des protéines virales. En outre, comme le virus auxiliaire a fourni la protéine qui a servi à former l'enveloppe virale, ce sont les caractéristiques du virus auxiliaire qui déterminent les types de cellules hôtes que le vecteur rétroviral sera capable d'infecter.

La dernière étape du transfert de gènes consiste à exposer les cellules cibles (par exemple les cellules de la moelle osseuse du patient) au vecteur rétroviral. On peut le faire en mélangeant des cellules cibles avec une solution de cellules auxiliaires qui produisent le virus vecteur, ou en baignant les cellules cibles dans un liquide prélevé dans la culture de cellules auxiliaires. Quelle que soit la métnode choisie, le vecteur rétroviral s'attache à la membrane cellulaire de la cellule cible, et le noyau viral est injecté dans la cellule. L'ARN subit alors une transcription inverse en ADN et s'intègre au génome de la cellule cible. Ce processus de transfert de gène se dénomme transduction.

B. Les contraintes et les problèmes potentiels

Des travaux de recherche de plusieurs laboratoires utilisant des cultures de cellules ont montré qu'il est possible de réaliser le transfert de gènes avec des vecteurs rétroviraux, mais la tecnnique n'a pas encore été perfectionnée et certains problèmes subsistent. L'un de ces problèmes réside dans le fait que l'insertion d'un ou de plusieurs gènes étrangers dans le génome d'un rétrovirus s'accompagne souvent de la réduction de la capacité de reproduction de ce rétrovirus. Un autre problème est l'interférence possible d'éléments du génome viral avec l'expression normale du gène humain inséré. Dans ce cas, le produit normal du gène, par exemple une enzyme essentielle, ne serait pas syntnétisé en quantité suffisante ou même pas du tout, et la thérapie écnouerait.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

Il existe aussi des problèmes concernant les interactions entre les vecteurs rétroviraux et les cellules cibles sur lesquelles porte la transduction. Des études avec des cellules de la moelle osseuse qui ont subi une transduction et ont été transplantées dans des animaux de laboratoire ont révélé que l'expression du gène étranger semble parfois s'interrompre après un certain temps. On ne sait pas encore pour quelle raison cela se produit.

On a fait allusion ci-dessus à deux autres préoccupations concernant l'utilisation des rétrovirus. L'une réside dans le fait que le rétrovirus peut causer une infection généralisée et transporter le gène étranger vers des tissus autres que les tissus cibles dans l'organisme du patient. Comme on l'a déjà expliqué, le rétrovirus original et le rétrovirus auxiliaire sont tous deux génétiquement modifiés pour être rendus défectueux et non infectieux en soi.

Malgré tout, il est possible en théorie que le vecteur rétroviral puisse échanger du matériel génétique soit avec le provirus auxiliaire, soit avec un autre rétrovirus résidant dans le génome de la cellule, ou encore avec un rétrovirus situé dans le génome des cellules cibles de l'individu. Ce type d'échange de matériel génétique est courant entre micro-organismes possédant des génomes semblables et porte le nom de recombinaison. Fort heureusement, les scientifiques ont plusieurs façons de réduire la probabilité que de telles recombinaisons se produisent en thérapie génétique.

Une deuxième préoccupation réside dans le fait que le vecteur rétroviral, une fois son ADN inséré dans le génome de la cellule cible, pourrait activer une entité appelée proto-oncogène. Les proto-oncogènes sont associés au cancer car ils peuvent être activés ou modifiés pour se transformer en oncogènes, qui sont de puissants inducteurs de croissance cellulaire incontrôlée. Des expériences sur des animaux de laboratoire ont montré que l'insertion d'un provirus rétroviral dans un chromosome voisin d'un proto-oncogène peut fournir le stimulus nécessaire pour produire une transformation cancéreuse.

Le génome humain ne contient qu'un très petit nombre de proto-oncogènes par rapport au nombre de gènes qu'il possède. Par

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

conséquent, la probabilité que le provirus rétroviral soit inséré dans un chromosome voisin d'un proto-oncogène est faible. C'est entre autres pour cette raison qu'il y a de très faibles chances pour que la thérapie génétique provoque la formation d'un cancer humain.

LE DIAGNOSTIC DES MALADIES GÉNÉTIQUES: LE DÉPISTAGE PRÉNATAL ET LE DÉPISTAGE DES PORTEURS

Il va de soi qu'une maladie doit être diagnostiquée avec précision pour que le traitement approprié puisse être prescrit. Pour de nombreuses maladies génétiques, en particulier celles qui touchent les nouveau-nés, le moment auquel se fait le diagnostic peut être très critique. Dans le cas de la phénylcétonurie, par exemple, les bébés atteints sont incapables de métaboliser l'acide aminé phénylalanine. S'ils ne suivent pas un régime alimentaire dépourvu de phénylalanine, ces enfants vont souffrir de retard mental grave au fur et à mesure que cette substance chimique s'accumule dans l'organisme et endommage les cellules du cerveau.

Une situation semblable existe dans le cas d'hypothyroïdisme congénital. Les bébés touchés sont incapables de produire l'hormone thyroïdienne. Si on ne leur donne pas rapidement et régulièrement cette hormone, ils développeront les symptômes du crétinisme, syndrome comportant un retard mental irréversible, la surdité et une croissance anormale du squelette.

Dans le cas de certaines maladies génétiques, comme la prédisposition au diabète à l'âge adulte et aux maladies cardiaques, un diagnostic précoce peut avoir des effets très bénéfiques grâce à un changement du mode de vie et de l'alimentation. L'individu demeure prédisposé à la maladie, mais il peut au moins retarder son apparition et vivre entre-temps une vie satisfaisante.

Toutefois, dans le cas de nombreuses autres maladies héréditaires, il n'existe pas de traitement efficace. Dans ces cas-là, on peut dire que la science médicale se contente d'identifier formellement une situation qu'elle est incapable de modifier. Cependant, une telle

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

identification entraîne l'utilisation de méthodes de diagnostic sophistiquées. L'une d'entre elles est le diagnostic prénatal par l'une des techniques qui servent à déterminer si le foetus est porteur d'une maladie génétique ou s'il possède une autre anomalie. L'autre est le dépistage des porteurs, qui permet de déterminer si un individu porte dans son génome un gène récessif responsable d'une maladie particulière. L'information à ce sujet pourrait avoir une influence évidente sur la décision d'un individu de devenir parent.

Strictement parlant, un porteur ne développe pas normalement les symptômes de la maladie génétique, car le produit d'un seul gène normal suffit en général à assurer une vie en santé. Toutefois, pour certaines maladies génétiques dominantes, les symptômes ne se développent pas avant un âge assez avancé, longtemps après que l'individu a atteint l'âge de la reproduction. En ce sens, l'individu est un porteur car il peut, sans le savoir, transmettre le ou les gènes à la génération suivante. Le cas classique est celui de la chorée de Huntington, affection neurologique progressive et fatale qui se déclare en moyenne à 38 ans.

A. Le diagnostic et le dépistage prénatals

Il existe six techniques principales de diagnostic prénatal pour identifier les maladies génétiques et les autres anomalies foetales. Voici une brève description de chacune d'elles.

(i) Amniocentèse: C'est la méthode la plus courante, et on y a recours à la 15e ou à la 16e semaine de grossesse. Elle consiste à insérer une aiguille à travers la paroi abdominale de la mère afin de prélever une petite quantité du liquide amniotique dans lequel baigne le foetus. Ce liquide contient des cellules foetales que l'on peut analyser ensuite pour détecter des aberrations chromosomiques importantes et certaines défectuosités biochimiques. Cette technique comporte un risque d'environ un sur 240 de provoquer une fausse-couche(13).

---

(13) M. d'A. Crawfurd, "Prenatal Diagnosis of Common Genetic Disorders", British Medical Journal, vol. 297, 20-27 août 1988, p. 504.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

(ii) Foetoscopie et prélèvement de sang foetal: La foetoscopie est une technique qui utilise un endoscope à fibre optique, tube fin à fibre optique qui se termine par une lentille. L'endoscope est introduit dans l'utérus pour que le médecin ait une vision directe du foetus. Cette technique se pratique d'habitude à partir de la 17e ou de la 18e semaine de grossesse. L'observation permet de détecter les malformations externes du foetus; celles-ci peuvent ne pas être d'origine génétique. En 1974, la foetoscopie a été adaptée pour prélever des écnantillons sanguins et permettre aux médecins de détecter des maladies du sang comme la tnalassémie ou l'anémie falciforme. Il est aussi possible de diagnostiquer d'autres troubles génétiques affectant le sang et les produits sanguins. Il n'y a pas longtemps, on a réussi à prélever du sang foetal sans la foetoscopie, à l'aide d'une aiguille fine guidée par échographie (voir ci-dessous). Avec la foetoscopie, le risque de fausse-couche est d'environ 4 p. 100 (14), et avec le prélèvement de sang foetal, il est d'environ 2 p. 100 (15). Ces taux sont, dans les deux cas, notablement plus élevés qu'avec l'amniocentèse.

(iii) Échographie: Des progrès récents dans la tecnnologie des ultrasons ont permis la production d'images du foetus à naute résolution. Ces images peuvent servir à détecter des affections du squelette, des anomalies du système nerveux central comme l'anencépnalie (condition caractérisée par l'absence ou la réduction d'une partie du cerveau) et l'hydrocéphalie (accumulation de liquide dans le cerveau), ainsi que des anomalies rénales et des obstructions des voies urinaires. Combinée avec d'autres techniques, l'échographie peut servir à évaluer la structure et la fonction du coeur foetal. La technique permet aussi de guider les aiguilles de biopsie pendant les prélèvements de sang ou de tissu hépatique foetaux. L'échographie est probablement sans danger pour

---

(14) Ibid.

(15) Nichols (1988), p. 44.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

la mère et le foetus, mais de nombreuses anomalies ne peuvent être détectées qu'après 18 à 20 semaines de gestation(16).

(iv) Prélèvement des villosités choriales: Les villosités choriales sont des projections en forme de doigts de la membrane qui entoure l'embryon au début de la grossesse. Le prélèvement des villosités choriales peut être pratiqué entre la 9e et la 11e semaine de gestation dans le but d'obtenir des cellules à des fins de diagnostic. Cela offre un avantage sur l'amniocentèse et le prélèvement de sang foetal, qui ne peuvent habituellement donner de résultats avant le deuxième trimestre; l'avortement thérapeutique du foetus sérieusement atteint est alors beaucoup plus difficile pour la mère que s'il était provoqué dans les neuf premières semaines. Il existe deux façons de prélever le tissu: on introduit un cathéter dans l'utérus par le vagin et le col de l'utérus, ou on introduit une aiguille à travers la paroi abdominale, comme dans l'amniocentèse. La technique comporte un risque de fausse-couche d'environ 2 p. 100(17).

(v) Prélèvement d'alphafoetoprotéines sériques maternelles: L'alphafoetoprotéine est une protéine qui se trouve dans le sérum de toutes les femmes enceintes ainsi que dans le liquide amniotique. Le test est relativement simple et ne comporte aucun risque pour la mère ou le foetus. Il existe des trousses de tests destinées aux laboratoires médicaux depuis 1983. Le test repose sur le fait qu'une femme portant un foetus atteint de spina-bifida, une anomalie sérieuse dans laquelle la formation de la colonne vertébrale reste inachevée, présente un taux d'alphafoetoprotéines sériques plus élevé que la normale. En outre, des programmes de dépistage importants ont montré chez les femmes portant un foetus atteint du syndrome de Down un taux d'alphafoetoprotéines sériques inférieur à la normale. Le test est utile à des fins de dépistage, mais, comme on l'a vu, les résultats indiquent seulement si la mère a une plus grande probabilité que la moyenne de porter un foetus anormal. Un test

(16) Crawfurd (1988), p. 504.

(17) Nichols (1988), p. 45.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

positif n'est donc pas concluant en soi. Par exemple, des études ont montré que sur 50 femmes qui ont un taux sérique élevé d'alpnafoeto-protéines, seulement deux porteront un foetus atteint d'anomalies structurelles réelles, alors que pour 28 autres le foetus apparaîtra normal mais peut-être avec un risque accru de développer des problèmes à l'avenir. De même, un faible taux d'alphafoetoprotéines indique une probabilité accrue que le foetus soit atteint du syndrome de Down; pour une femme de 34 ans, la probabilité s'accroît de un sur 350 à plus de un sur 150(18).

(vi) Techniques d'ADN recombinant: La récolte de cellules foetales pour des fins d'analyse diagnostique par des tecnniques bio-chimiques présente un inconvénient majeur du fait qu'elle nécessite la connaissance de la déficience chimique particulière avant que soit effectué le test. En outre, il faut obtenir le type exact de cellule foetale requis pour effectuer un test particulier: les cellules prélevées par amnio-centèse, prélèvement des villostiés choriales ou prélèvement de sang foetal ne peuvent servir à identifier une maladie comme la phénylcétonurie, car cette affection résulte du mauvais fonctionnement des cellules népatiques, qui ne peuvent être obtenues grâce à ces tecnniques.

Ce problème ne se pose pas avec les tecnniques d'ADN recombinant, centrées directement sur la structure du génome. Le gène qui provoque la phénylcétonurie est présent dans toutes les cellules, bien qu'il soit actif presque exclusivement dans le foie. Un test destiné au gène lui-même, plutôt qu'au produit du gène, est un progrès majeur dans le diagnostic des maladies génétiques.

Les techniques d'ADN recombinant utilisent des enzymes de restriction, les endonucléases de restriction dont nous avons déjà parlé au sujet de la génétique moléculaire et du séquençage des nucléotides. Les enzymes de restriction coupent l'ADN à ces endroits particuliers qu'ils reconnaissent, c'est-à-dire aux points de jonction de séquences spécifiques de nucléotides. Par exemple, la même enzyme qui coupe un morceau d'ADN d'un individu en trois fragments peut couper le morceau d'ADN correspondant

(18) Ibid., p. 54-55.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

d'un autre individu en deux fragments seulement. Cela signifie qu'il manque à la deuxième personne un site de reconnaissance, ce qui peut survenir avec la modification d'un seul nucléotide ou d'une seule paire de bases.

Ces variations de l'ADN entre individus se dénomment polymorphismes de la longueur du fragment de restriction (PLFR). Les variations mêmes des PLFR provoquent rarement des maladies génétiques, mais on a observé que, dans certains cas, elles peuvent servir de marqueurs indirects pour certaines maladies. Plus un PLFR est procne d'un gène défectueux localisé sur un chromosome, plus il est probable qu'il sera transmis avec ce gène. Un "catalogue" des PLFR spécifiques sur les divers chromosomes du génome humain est un atout précieux dans l'étude de la transmission des caractères héréditaires humains, y compris les gènes responsables des maladies génétiques.

La mise au point d'un test d'ADN recombinant portant sur une maladie génétique particulière implique l'étude de spécimens d'ADN de sujets sains et de sujets malades d'une famille affectée par cette maladie. L'objectif de cette étude est de trouver une séquence d'ADN représentée par des PLFR et liée à la maladie. Le processus se dénomme analyse de liaison (ou étude des liaisons génétiques). Si une telle séquence est trouvée et peut être également observée chez un certain nombre d'individus, il est possible de mettre au point un test de diagnostic ou de dépistage standard.

Cette technique fonctionne bien avec un certain nombre de maladies. Comme on l'a déjà indiqué, la précision du test dépend de la proximité du PLFR par rapport au gène défectueux sur le cnromosome. Pour l'anémie falciforme, le test est tout à fait précis car le PLFR semble parfaitement coïncider avec le gène défectueux lui-même. Le test qui analyse les liaisons pour le gène de la dystropnie musculaire de Ducnenne a un degré de précision de 90 à 99 p. 100(19). Le degré de précision pour le gène de la maladie de Huntington semble être d'environ 99 p. 100(20).

---

(19) Ibid., p. 49.

(20) Lawrence Surtees, "Doctors Using New Genes Probe in Huntington's Disease Program", The Globe and Mail (Toronto), 29 août 1988.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

Il existe une autre technique servant à détecter les mutations ponctiformes de l'ADN. Cette technique utilise de courts fragments d'ADN nommés oligonucléotides qui, au cours du test, se lient avec des séquences correspondantes d'ADN humain. Lorsqu'ils sont produits à partir de composants chimiques radioactifs, on peut les utiliser comme "sondes" pour distinguer les gènes normaux des gènes défectueux. Des sondes ont également été fabriquées pour identifier les PLFR liés de près à des gènes responsables de maladies.

B. Le dépistage des porteurs

En se servant de techniques diverses, il est possible de détecter les porteurs de gènes défectueux avant même qu'ils aient eu des enfants. Dans le passé, un porteur ne pouvait être identifié avant d'avoir mis au monde un enfant malade. Les tests de dépistage des porteurs s'appliquent surtout aux maladies dues à des gènes autosomiques récessifs et à des gènes liés au chromosome X, étant donné que ces gènes peuvent être portés par des personnes qui ne sont pas atteintes par la maladie. La détection et le dépistage des porteurs peuvent avoir une grande influence sur le nombre d'enfants qui naissent avec des maladies génétiques.

Par exemple, dans les années 1970, avant l'institution d'un programme de dépistage des porteurs, de 50 à 100 bébés atteints de la maladie de Tay-Sachs naissaient chaque année aux États-Unis. Aujourd'hui, le nombre total est tombé à 10 ou moins(21). Le programme de dépistage a donné aux couples reconnus à haut risque le choix de n'avoir que des enfants normaux, et, de ce point de vue, il s'est révélé très efficace. Malgré tout, il existe un certain nombre d'aspects du dépistage des porteurs que des individus ou des groupes peuvent trouver difficiles à accepter, et nous allons maintenant en parler.

---

(21) Nichols (1988), p. 56.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

PRÉOCCUPATIONS ÉTHIQUES ET SOCIALES

A. La thérapie génétique des cellules somatiques par rapport à celle de la lignée germinale

L'analyse des aspects sociaux et éthiques de la tnérapie génétique, tout comme celle de ses aspects techniques, doit établir d'emblée une distinction reflétant la différence intrinsèque entre la tnérapie des cellules somatiques et celle des cellules germinales. Il s'agit peut-être là d'une distinction subtile, tant sur le plan pnilosophique que sur le plan biologique, mais il faut noter que les deux tissus sont fondamentalement différents, non seulement d'un point de vue fonctionnel, mais aussi d'un point de vue évolutionniste et social.

> Les biologistes ont souvent souligné le fait qu'en général, les cellules germinales forment un tissu excessivement indépendant; le reste de l'organisme, le "soma", est, de ce point de vue, tout simplement une structure abritant et conservant le germoplasme potentiellement immortel(22).

Les cellules somatiques de l'organisme, bien que leurs activités soient dirigées par l'ADN de leurs chromosomes et qu'elles portent le patrimoine héréditaire qui représente des millions d'années d'évolution, sont essentiellement transitoires. Rien de ce qui arrive à ces cellules et tissus ne peut avoir d'effet qualitatif sur la composition de l'ADN des générations futures.

La technologie médicale a fait des progrès incroyables dans le traitement des maladies au cours de la deuxième moitié du XX^{e} siècle. Parmi les réalisations les plus frappantes se trouve la transplantation d'organes et de tissus, dont la forme la plus spectaculaire et révolutionnaire est peut-être la transplantation du coeur pour guérir les maladies cardiaques en pnase terminale. Bien qu'il y ait toujours des groupes et des individus qui s'y opposent, la population en général accepte de nos jours la transplantation d'organes comme une pratique médicale courante.

---

(22) Alfred Sherwood Romer, cité dans David Suzuki et Peter Knudston, Genethics: The Ethics of Engineering Life, Don Mills, Stoddard Publisning Company, 1988, p. 181.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

C'est dans ce contexte qu'il faut considérer la thérapie génétique des cellules somatiques. La transplantation d'un gène dans une cellule somatique est, au niveau moléculaire, analogue à une transplantation d'organe, qui implique aussi l'insertion dans le patient de cellules contenant de l'ADN "étranger". La thérapie des cellules somatiques n'exerce aucune influence sur les gènes des cellules germinales (ou gamètes).

> Une thérapie génétique de ce type n'est par conséquent pas conceptuellement différente de toute autre thérapie médicale qui vise à améliorer la santé d'un malade. La seule différence réside dans le fait que l'ADN est utilisé comme moyen thérapeutique, plutôt qu'une autre substance biologique ou médicamenteuse, ou bien la chirurgie. La thérapie génétique des tissues malades n'est pas différente d'une autre forme de thérapie. Il n'y a aucune tentative de modification des gènes des organes reproducteurs(23).

Par contre, la thérapie génétique des cellules germinales (si elle était réalisable) s'écarterait radicalement de la pratique médicale admise. Ce procédé chercherait à insérer un gène dans le génome d'un oeuf fertilisé afin de corriger une défectuosité génétique spécifique. Ce gène correcteur serait ensuite incorporé à chaque cellule de l'embryon et du foetus en développement, et ultérieurement transmis à la descendance de l'individu. Cette intervention, dont les effets toucheraient non seulement le patient mais aussi les générations futures, n'a pas de précédent en pratique médicale.

Le "consentement éclairé" est un principe médical important. Chaque fois qu'un individu est, pour quelque raison que ce soit, incapable de donner son consentement, on accorde généralement ce pouvoir et cette responsabilité à un parent ou à un tuteur. L'élargissement de ce pouvoir au point d'y inclure le contrôle du foetus avant sa naissance soulève actuellement une controverse du fait de la question non encore résolue des "droits du foetus". Toute intervention médicale qui exerce une influence sur les générations futures provoquera inévitablement une controverse.

---

(23) Arno G. Motulsky, "Impact of Genetic Manipulation on Society and Medicine", Science, vol. 219, 14 janvier 1983, p. 138.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

Si la thérapie génétique d'une lignée germinale pouvait se réaliser d'une manière entièrement efficace et sans risque, cela donnerait probablement lieu à peu de préoccupations (ou du moins à beaucoup moins de préoccupations) du point de vue éthique. Quels que soient nos scrupules ou nos sentiments concernant l'intervention médicale en ce domaine, il est difficile d'imaginer qu'on puisse être en désaccord avec une tecnnologie qui éliminerait du capital génétique humain le gène de la cnorée de Huntington ou celui du syndrome de Lesch-Nynan.

La controverse que soulève la thérapie génétique de la lignée germinale découle plutôt de deux autres préoccupations. Il existe d'abord la crainte évidente qu'une intervention imparfaite entraîne des modifications héréditaires nuisibles à la santé qui affecteraient les générations futures et qui deviendraient en outre partie intégrante du patrimoine génétique humain. Cela aboutirait, en quantité infinitésimale, à une modification non voulue du capital génétique humain.

La deuxième préoccupation réside dans le fait que si la science pouvait trouver un moyen de soigner une maladie en modifiant certains gènes de la lignée germinale, on pourrait dès lors sounaiter élargir cette application à "l'amélioration" du capital génétique numain d'un point de vue eugénique. Si cette idée prévalait, des décisions subjectives seraient prises sur les caractères sounaitables et non sounaitables, ces derniers étant voués à l'élimination. Pour certains, cela représente une possibilité réelle dont il faut se garder. Pour d'autres, la proposition est pour le moins extravagante.

En plus de poser des problèmes étniques et juridiques complexes, la thérapie génétique de la lignée germinale présente des difficultés tecnniques immenses qui sont de beaucoup supérieures à celles qui concernent la thérapie des cellules somatiques. Bien qu'on ait déjà pu modifier la lignée germinale d'animaux, comme des rongeurs de laboratoire et certains animaux de ferme, la nature de cette intervention est très différente de celle qui est envisagée pour les sujets humains malades.

Il existe à l'heure actuelle de nombreux exemples d'animaux <u>transgéniques</u> qui ont été "créés" par l'insertion d'un ou plusieurs gènes

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

provenant d'une espèce différente dans le génome d'un oeuf fertilisé(24). Les premiers exemples, et aussi les plus connus, sont les "super-souris" qui ont été créées par l'insertion de copies du gène de l'hormone de croissance du rat dans des embryons de souris. Certaines des souris de la progéniture ont atteint une taille beaucoup plus grande que leurs congénères non traitées (d'où le nom super-souris), et les générations suivantes ont aussi porté et exprimé le trait génétique inséré(25).

Toutefois, même quand il s'agit d'animaux de laboratoire et d'animaux de ferme, l'intervention sur la lignée germinale est controversée pour des raisons d'ordre éthique et moral. Du point de vue pratique aussi, il existe des difficultés extrêmes. Pour créer un animal transgénique, le scientifique (selon la technique la plus courante) utilise une pipette microscopique afin d'injecter directement des copies du gène désiré dans le pronucléus de l'oeuf fertilisé(26). Le problème majeur réside dans le fait que la plupart de ces oeufs fertilisés ne peuvent survivre au traumatisme de l'intervention.

Il existe deux autres problèmes majeurs. L'un d'entre eux est que l'on n'est pas capable à l'heure actuelle de diagnostiquer les maladies génétiques des ovules fertilisés, étape où il faudrait effectuer le traitement. Comme il a déjà été mentionné, la technologie la plus récente facilite le diagnostic d'une défectuosité génétique vers la fin du premier trimestre de la grossesse. (Il est possible que dans des cas très rares, deux individus homozygotes pour le même gène autosomique

---

(24) Ian Wilmut, Jonn Clark et Paul Simons, "A Revolution in Animal Breeding", New Scientist, 7 juillet 1988, p. 56-59.

(25) R.D. Palmiter et al., "Dramatic Growth of Mice That Developed from Eggs Microinjected with Metallothionein-Growth Hormone Fusion Genes", Nature, vol. 300, 1982, p. 611-615.

(26) Un pronucléus est un noyau haploïde développé provenant soit du spermatozoïde, soit de l'ovule, et qui contribue à la formation du noyau du zygote, après l'introduction du spermatozoïde dans l'ovule.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

conçoivent un foetus, qui serait alors homozygote pour ce même gène et reconnu comme atteint de la maladie.)

Le troisième problème est que, compte tenu de l'état actuel de la technologie et malgré les quelques progrès qui sont en cours de réalisation dans ce domaine, il n'y a aucun moyen de contrôler l'emplacement où se ferait l'insertion du gène correcteur dans le génome de l'embryon(27). On pourrait toujours soutenir qu'il est possible d'adopter une approche "au hasard" pour l'intervention sur la lignée germinale d'une espèce animale, mais une telle approcne n'est pas acceptable pour des sujets humains. L'incapacité d'insérer avec précision le gène désiré s'applique également à la thérapie génétique des cellules somatiques, mais, dans ce cas, un seul tissu cible serait affecté.

Les conséquences potentielles de l'insertion au nasard d'un gène étranger dans chacune des cellules de l'organisme sont très problématiques. Comme il a déjà été mentionné, un gène inséré peut avoir des répercussions sur l'expression d'autres gènes d'un cnromosome. Par exemple, les activités métaboliques des cellules musculaires sont très différentes de celles des cellules pancréatiques, bien que cnaque type de cellule ait la même constitution génétique. Il est évident que les gènes qui sont actifs ne sont pas les mêmes dans chaque type de tissu. Par conséquent, un gène étranger pourrait avoir des effets imprévisibles et variables, selon le type de tissu dans lequel il serait inséré.

Dans la communauté médicale, il semble y avoir un accord presque unanime sur le refus de toute tentative de thérapie génétique de la lignée germinale, du moins dans l'immédiat. Le Conseil de recnercnes médicales du Canada (CRMC), principal organisme fédéral octroyant des fonds pour la recherche médicale, a énoncé comme suit, par l'entremise de son Comité permanent sur l'étnique et l'expérimentation, sa politique en la matière:

> Selon toutes probabilités, [le génie génétique] aura pour l'être humain des conséquences semblables à celles des interventions médicales communément admises, et il

(27) Jean L. Marx, "Gene Transfer is Coming on Target", Science, vol. 242, 14 octobre 1988, p. 191-192.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

> offre des perspectives très intéressantes de guérison pour certaines maladies génétiques bien comprises, mais encore incurables, qui sont causées par une protéine manquante ou défectueuse. [...]
>
> Une autre technique, qui en est encore aux premiers stades de l'expérimentation, consiste en la manipulation des lignées germinales par le génie génétique. Elle permet de modifier le caractère génétique non seulement d'un individu, mais aussi de sa descendance, parce qu'elle agit sur le sperme et l'ovule, donc sur les gamètes. Ce type de transfert pose des problèmes éthiques de taille. En effet, il est extrêmement difficile d'en évaluer les risques et les avantages.
>
> Compte tenu de l'état actuel des connaissances, le Comité considère que l'on ne doit envisager de recourir au génie génétique chez les humains que lorsqu'il n'y a pas raison de croire que les modifications génétiques seront transmises héréditairement, et lorsqu'un suivi de longue durée fait partie du projet de recherche(28).

Si le concept de l'intervention génétique est acceptable, du moins au niveau de la cellule somatique, les points importants à considérer sont les critères de sélection des patients à soigner. La préoccupation primordiale doit être le bien-être du patient; si des traitements efficaces existent déjà pour sa maladie, il ne faudrait pas à l'heure actuelle considérer un patient comme candidat à la thérapie génétique. Celle-ci est un nouveau mode de traitement, et il faudra procéder avec une extrême prudence aux premiers essais(29). Compte tenu de l'état actuel de la

---

(28) Conseil de recherches médicales du Canada, Lignes directrices concernant la recherche sur des sujets humains, 1987, Ottawa, Approvisionnements et Services Canada, p. 17.

(29) En juillet 1980, deux tentatives non autorisées ont été entreprises pour soigner des victimes de la thalassémie par la thérapie génétique des cellules somatiques. Le médecin en question était le Dr Martin Cline, de l'Université de la Californie à Los Angeles; les patients étaient en Italie et en Israël. Aucune des deux tentatives ne s'est révélée efficace, et le Dr Cline a été réprimandé et puni (par la suppression de ses subventions de recherche). Aucun des deux patients ne semble avoir été affecté par le traitement.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

on n'envisage de traiter que les troubles liés à un seul gène, en insérant un gène produisant une substance métabolique destinée à corriger la déficience observée.

Six critères ont été élaborés pour la thérapie génétique des cellules somatiques; ils sont basés sur les preuves cliniques et expérimentales dont on dispose pour chaque patient:

1) la maladie constitue un danger mortel et elle est incurable sans thérapie génétique;

2) on a identifié le type d'organe, de tissu ou de cellule affecté par la maladie;

3) la contrepartie normale du gène défectueux a été isolée et clonée;

4) le gène normal peut être introduit dans une fraction importante de cellules du tissu touché, ou l'introduction du gène dans un tissu cible disponible, comme la moelle osseuse, va quelque peu modifier le processus de la maladie dans le tissu affecté par la maladie;

5) le gène peut s'exprimer adéquatement, c'est-à-dire qu'il permettra la synthèse de la protéine normale en quantité suffisante pour modifier la condition du patient;

6) il existe des techniques destinées à vérifier la sécurité de la méthode(30).

Les premiers efforts autorisés de thérapie génétique concerneront probablement, comme on l'a dit précédemment, une maladie qui peut être traitée par l'insertion d'un gène correcteur dans la moelle osseuse, tissu qu'il est possible de traiter hors de l'organisme. Nichols déclare qu'il existe deux maladies génétiques rares qui semblent satisfaire aux six critères. Ce sont la déficience en ADA et la déficience en PNP (décrites plus haut dans la section sur les maladies génétiques), toucnant chacune le système immunitaire de l'individu(31). L'insertion dans la moelle osseuse du gène normal pour chaque maladie devrait, au moins en théorie, provoquer le développement de cellules de moelle osseuse capables

(30) Nichols (1988), p. 18.

(31) Ibid., p. 39.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

de produire les enzymes absentes, l'adénosine désaminase (ADA) et la purine nucléoside phosphorylase (PNP).

B. Le dépistage prénatal

Certaines questions liées au diagnostic et au dépistage prénatals soulèvent des préoccupations légitimes et peuvent aussi susciter la controverse. La plus évidente d'entre elles est le recours à l'avortement thérapeutique dans les cas où le foetus s'avère atteint d'une maladie génétique ou de toute autre anomalie. La question de l'avortement, avec ses multiples facettes, dépasse les limites de la présente étude. Il est toutefois approprié de décrire certaines des situations qui peuvent surgir dans le contexte actuel.

Parmi les 200 et quelques maladies génétiques qu'il est possible de diagnostiquer actuellement in utero, toutes sont incurables, certaines peuvent être traitées, et certaines sont irrémédiablement fatales. Pour une maladie incurable et rebelle à tout traitement comme la maladie de Tay-Sachs, dans laquelle la qualité de vie commence à se détériorer sérieusement après quatre ou cinq mois et qui aboutit à la mort avant quatre ans, les arguments en faveur de l'avortement thérapeutique peuvent être très forts. Par contre, pour une maladie comme le syndrome de Down,la situation est beaucoup moins tranchée, car la victime peut souvent jouir d'une bonne qualité de vie jusqu'à l'âge mûr, bien qu'il faille s'attendre à un retard mental ainsi qu'à d'autres problèmes. De la même manière, la situation concernant une maladie comme la fibrose kystique est aussi très difficile. La victime aura une vie difficile et écourtée, mais cette vie ne sera pas sans qualité.

Une autre situation surgit avec une maladie comme la chorée de Huntington, qui se développe d'habitude lorsque la victime se trouve vers la fin de la trentaine. Pendant plus de la moitié de l'espérance de vie moyenne, la victime de cette maladie peut mener une vie normale. Lorsque la maladie frappe, les manifestations physiques et mentales sont dramatiques et leurs effets sur la famille et les amis sont énormes. Le parent d'un foetus chez lequel un diagnostic prénatal a décelé la chorée de

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

Huntington (ou une maladie aussi dévastatrice) doit faire face à un dilemme moral profond, peut-être insoluble. La situation est particulièrement compliquée dans le cas de la chorée de Huntington car la maladie est provoquée par un gène autosomique dominant, ce qui veut dire que l'un des parents, le porteur du gène, doit aussi être atteint de la maladie.

Il ne fait pas de doute que de nombreux parents, en apprenant que le foetus est atteint d'une maladie incurable, choisiront l'avortement plutôt que de faire face à la douleur et au traumatisme qui accompagnent le fait de s'occuper d'un enfant atteint. La fréquence des avortements est plus ou moins proportionnelle à la gravité de la maladie.

Il faut toutefois mentionner deux autres aspects de la question de l'avortement. Tout d'abord, il y a le fait évident que, si une thérapie efficace et sans danger était mise au point pour une maladie génétique, quelle qu'en soit la nature, il serait moins probable que de futurs parents optent pour l'avortement, par rapport à la situation où aucune thérapie ne serait disponible.

L'autre aspect aurait aussi tendance à réduire le nombre des avortements en deçà de celui qu'on observerait en l'absence de test prénatal. De nombreux couples à risque élevé, c'est-à-dire ayant déjà donné naissance à un enfant atteint ou étant identifiés comme porteurs de gènes défectueux, cessent de concevoir des enfants et les grossesses ultérieures ne sont en général pas voulues. Dans une étude sur la bêta thalassémie, condition provoquant une anémie sévère, on a trouvé que 70 p. 100 de ces grossesses accidentelles se terminaient par un avortement. Lorsque le diagnostic prénatal de la bêta thalassémie a été développé, le taux d'avortement est tombé à 30 p. 100. Les 40 p. 100 de foetus additionnels avortés avant le recours au diagnostic prénatal seraient probablement devenus des bébés normaux. On a rapporté des résultats semblables pour plusieurs autres maladies génétiques(32).

---

(32) Ibid., p. 42.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

C. Le dépistage des porteurs

L'identification des porteurs soulève des questions délicates. Premièrement, il y a le fait que les tests ne sont pas toujours tout à fait précis et qu'il existe de faux positifs. Deuxièmement, avec certaines maladies, comme par exemple la chorée de Huntington, certains porteurs du gène seront incapables de supporter l'idée qu'ils seront un jour atteints de la maladie. Troisièmement, et ceci s'applique à un certain nombre de maladies, il existe le problème de l'utilisation, peut-être mauvaise, de l'information diagnostique.

Le manque de précision des tests diagnostiques, qui ne se limite pas seulement aux maladies génétiques, est un problème sérieux. Si une maladie constitue un danger mortel ou comporte des manifestations sérieusement traumatisantes, les victimes potentielles peuvent chercher à le savoir afin de prendre les décisions appropriées concernant leur vie. Si un individu porte un gène caractéristique d'une telle maladie, il est naturel que la reproduction constitue une préoccupation. Si un sujet est déjà marié et a des enfants, il devra peut-être prendre certaines décisions financières et professionnelles afin de s'accommoder de la réalité d'une incapacité ou d'une mort prématurées. La précision d'un test diagnostique est une considération importante dans des situations critiques semblables.

La capacité de prédire si un individu va être atteint d'une maladie fatale comporte un côté sombre sur lequel il faut se pencher sérieusement avant de communiquer les résultats des tests sans aucune restriction. Une fois de plus, le scénario qui envisage le pire a été élaboré pour la chorée de Huntington:

> Le test de prédiction génétique pour la chorée de Huntington promet d'être très bénéfique pour ceux qui s'avèrent non-porteurs, mais il a été suggéré que ceux qui s'avéreraient porteurs seraient des individus privés d'espoir, pour qui le risque de dépression et de suicide pourrait s'accroître considérablement(33).

---

(33) D.I.O. Crawfurd et R. Harris, "Ethics of Predictive Testing for Huntington Chorea: the Need for More Information", British Medical Journal, vol. 293, 26 juillet 1986, p. 250.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

Il existe un équilibre délicat entre le besoin de l'individu de savoir, le souhait de prendre des décisions rationnelles sur sa vie et ses activités, et la réaction humaine fondamentale à une condamnation à mort virtuelle. Il faudrait permettre à chaque individu qui présente le risque d'avoir une maladie comme celle de Huntington de faire son propre choix en ce qui touche le test de prédiction.

On établit actuellement, à l'Université de la Colombie-Britannique à Vancouver, un programme de dépistage génétique à l'échelle nationale pour la chorée de Huntington. Le programme offrira une histoire familiale documentée de la chorée de Huntington et un test servant à déterminer le risque d'être atteint de la maladie. Le programme a adopté des critères sévères afin de s'assurer que chaque personne qui subit le test soit préparée psychologiquement, par conseil génétique, à accepter la possibilité d'un résultat positif(34).

Le mauvais usage possible de l'information obtenue grâce aux tests de prédiction génétique et de dépistage des porteurs a été fort discuté. Les préoccupations à cet égard reposent sur le fait que les résultats du test présentent un intérêt non seulement pour la personne à risque mais aussi pour d'autres personnes. Dans certains cas, des conflits pourraient naître au sein de la famille, dans les rapports avec des employeurs réels ou potentiels et avec des compagnies d'assurance.

Les conflits familiaux pourraient survenir de nombreuses façons. Le conjoint d'une personne à risque peut désirer savoir si cette personne est porteuse, mais celle-ci peut ne pas le souhaiter. Les enfants peuvent refuser qu'un parent subisse le test si les résultats pouvaient signifier un risque accru pour eux-mêmes. Certains tests de prédiction génétique (comme ceux qui utilisent le processus de l'analyse de liaison mettant en jeu les PLFR) nécessitent la participation de nombreux membres de la famille dans le dépistage des porteurs: certains membres peuvent ne pas souhaiter participer ou obtenir l'information, compromettant ainsi la précision du test.

Les suggestions visant à mettre en oeuvre des programmes de dépistage des porteurs en milieu de travail soulèvent des controverses. À

---

(34) Surtees (1988).

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

l'origine, les chercheurs croyaient que le fait d'identifier les individus plus sensibles que leurs collègues à des toxines particulières du lieu de travail et de les exclure des tâches dangereuses pour eux constituerait un progrès en matière de toxicologie professionnelle préventive. Or, l'idée de mettre au point de tels tests a été considérée par les critiques comme étant paternaliste et discriminatoire(35). Cela serait certainement exact si les tests de dépistage étaient imprécis, peu appropriés ou injustes. Il serait aussi inacceptable d'utiliser le dépistage génétique et d'écarter les individus affectés de leur emploi au lieu d'appliquer des normes réalisables d'hygiène industrielle.

Par ailleurs, si l'on peut montrer que certains traits génétiques sont en fait indiscutablement associés à la sensibilité à des taux particuliers de certaines substances chimiques, poussières ou autres contaminants du lieu de travail qu'on a prouvé être sans effets nocifs sur les travailleurs dépourvus de ces traits génétiques, et s'il est impossible, sur le plan pratique, de réduire la concentration de ces contaminants au-dessous des taux jugés dangereux, il devient difficile de maintenir qu'il ne faut pas écarter les individus sensibles de ces environnements particuliers. Ce ne serait pas de la discrimination dans l'emploi, mais, au contraire, une application prudente de la médecine préventive:

> Si l'on arrivait à concevoir un jour des tests génétiques capables d'identifier de façon fiable les travailleurs qui sont les plus prédisposés à contracter des maladies professionnelles sérieuses, et si ces tests étaient utilisés d'une manière éthique, tout le monde en bénéficierait. Des programmes de dépistage génétique pourraient s'avérer économiquement avantageux non seulement pour les employeurs et les employés mais aussi pour les compagnies d'assurance-vie et d'assurance-maladie, les régimes publics d'assurance-maladie ainsi que d'autres organismes ou régimes qui ont le souci de prévoir les dangers qui menacent la santé des travailleurs et des travailleuses(36).

---

(35) Gina Kolata, "Genetic Screening Raises Questions for Employers and Insurers", Science, vol. 232, avril 1986, p. 317-318.

(36) Suzuki et Knudtson (1988), p. 169-170.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

L'impact de l'information fournie par le dépistage des porteurs sur les décisions prises par les compagnies d'assurance a été étudié par de nombreux auteurs en ce domaine. On soumet les personnes qui désirent se procurer une assurance-vie à un examen médical afin d'éviter l'émission de polices à des individus qui ont de fortes chances de tomber malades. La question qu'on pourrait poser est de savoir si les compagnies d'assurance exigeront des tests génétiques de personnes prédisposées à des maladies comme celle de Huntington, compte tenu du fait que de plus en plus de tests deviennent disponibles et que leur précision augmente. Si tel est le cas, est-ce que l'information obtenue restera confidentielle ou pourra-t-elle être communiquée à d'autres parties intéressées, comme des employeurs éventuels?

Dans le cadre de ce débat, on notera sans doute que la fréquence des maladies génétiques n'augmente probablement pas dans la population et qu'elle diminue peut-être même, certains couples à risque élevé choisissant de ne pas avoir d'enfant. Par conséquent, les tables de mortalité sur lesquelles les compagnies d'assurance-vie fondent leurs décisions doivent déjà tenir compte du fait qu'une proportion des titulaires de police vont être atteints de maladies génétiques causant un raccourcissement de la vie. Si l'industrie renonce à recourir aux tests génétiques, la situation demeurera inchangée.

On critique parfois la thérapie génétique en soutenant qu'elle pourrait un jour être adaptée de façon à modifier les traits génétiques des individus "normaux" dans le cadre d'un quelconque programme eugénique visant à produire des individus "améliorés". Cet argument, qui a du succès auprès de certains groupes, voile le fait que la thérapie se développe comme moyen de faire face à des maladies héréditaires incurables, souvent rebelles à tout traitement et causant fréquemment la mort en bas âge. La crainte qu'on puisse abuser d'une technique ou l'adapter pour atteindre des objectifs indésirables est tout à fait valable et doit entrer en ligne de compte dans le processus de prise de décision du gouvernement. Toutefois, ce n'est pas, en soi, un argument suffisant pour écarter une technologie ou contrecarrer des activités de recherche.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

Le fait que les maladies génétiques, considérées isolément, soit généralement rares n'est pas un argument convaincant pour s'opposer à la mise au point d'une thérapie. Le coût initial de la tnérapie génétique sera très élevé. Néanmoins, considérées ensemble, les maladies génétiques touchent un grand nombre de personnes. Au fur et à mesure que la technologie du transfert et du contrôle des gènes progresse, grâce à des travaux de recherche continus, un nombre de plus en plus grand de ces maladies devraient trouver un traitement. Il est possible que le coût des traitements diminue à mesure que la technologie progressera et qu'elle s'améliorera. Par ailleurs, il faut estimer le coût de la tnérapie en regard de celui du traitement actuel des victimes des maladies génétiques. Certains de ces coûts sont aussi très élevés et doivent quelquefois être supportés durant toute la vie des patients.

Enfin, les connaissances acquises grâce aux activités de recherche associées au développement de la thérapie génétique sont en soi inestimables, du fait qu'elles augmentent notre compréhension de la génétique, de la biologie du développement et des mécanismes selon lesquels les gènes exercent leur contrôle sur les processus de la vie. Au moins une certaine partie des connaissances acquises serviront à produire de meilleures normes de soins de santé ou bénéficieront à la société d'autres manières.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

Conseil de recherches médicales du Canada. Lignes directrices concernant la recherche sur des sujets humains, 1987. Ottawa, Approvisionnements et Services Canada, 1987. 67 p.

Crauford, D.I.O. et R. Harris. "Ethics of Predictive Testing for Huntington's Chorea: the Need for More Information". British Medical Journal, vol. 293, 26 juillet 1986, p. 249-251.

Crawfurd, M. d'A. "Prenatal Diagnosis of Common Genetic Disorders". British Medical Journal, vol. 297, 20-27 août 1988, p. 502-506.

États-Unis, Office of Technology Assessment (OTA). Human Gene Therapy: Background Paper. Washington (D.C.), Congrès des États-Unis, 1984. 105 p.

États-Unis, President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Splicing Life: The Social and Ethical Issues of Genetic Engineering with Human Beings. Washington (D.C.), United States Government Printing Office, 1982.

Kolata, Gina. "Genetic Screening Raises Questions for Employers and Insurers". Science, vol. 232, 18 avril 1986, p. 317-319.

Motulsky, Arno G. "Impact of Genetic Manipulation on Society and Medicine". Science, vol. 219, 14 janvier 1983, p. 135-140.

Nichols, Eve K. Human Gene Therapy. Cambridge (Massachusetts), Harvard University Press, 1988. 251 p.

Suzuki, David et Peter Knudtson. Genethics: The Ethics of Engineering Life. Don Mills, Stoddard Publishing Company, 1988. 384 p.

Walters, LeRoy. "The Ethics of Human Gene Therapy". Nature, vol. 320, 20 mars 1986, p. 225-227.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

LEXIQUE

ACIDES AMINÉS: Constituants chimiques de base des protéines. On peut trouver 20 acides aminés dans les protéines des êtres humains.

ADN (acide désoxyribonucléique): Molécule qui contient l'information héréditaire chez tous les êtres vivants sauf certains virus qui contiennent de l'acide ribonucléique ou ARN.

ADN RECOMBINANT: Molécule d'ADN formée in vitro à l'aide de segments d'ADN de deux sources différentes. Les segments sont obtenus en coupant un chromosome avec des enzymes de restriction et en les "épissant" à l'aide d'une enzyme nommée ADN ligase.

ALPHAFOETOPROTÉINE: Protéine présente dans le sang du foetus, de l'enfant en bas âge et de la femme enceinte normale. La mesure de cette protéine permet le diagnostic du spina-bifida et du syndrome de Down.

AMNIOCENTÈSE: Méthode de diagnostic prénatal dans laquelle on introduit une aiguille dans la paroi abdominale de la femme enceinte pour prélever du liquide du sac amniotique (sac contenant le liquide dans lequel baigne le foetus). Il est possible d'analyser les cellules foetales contenues dans le liquide pour chercher des anomalies chromosomiques et des maladies génétiques. Il est aussi possible d'effectuer la mesure des alphafoetoprotéines du liquide.

ANALYSE DE LIAISON: Recherche de traits qui peuvent être hérités ensemble, probablement en raison de la proximité relative de leurs gènes respectifs sur le chromosome.

ARN (acide ribonucléique): Matériel héréditaire de certains virus. Dans la plupart des cellules vivantes, l'ARN convertit l'information contenue dans l'ADN de façon à permettre la synthèse de protéines ou de polypeptides dans le cytoplasme de la cellule.

AUTOSOME: Tout chromosome, à l'exception des chromosomes sexuels (les chromosomes X et Y). Les êtres humains ont 22 paires d'autosomes.

BASES: Molécules chimiques spécifiques de l'ADN, au nombre de quatre (adénine, cytosine, guanine et thymine), dont la séquence confère aux nucléotides structuraux leur contenu informationnel.

CELLULE AUXILIAIRE: Cellule, aussi appelée "cellule d'empaquetage", qui a été génétiquement altérée afin de permettre la production d'un virus capable d'infecter des cellules cibles dans le but d'insérer un gène étranger au cours de la thérapie génétique.

CELLULE CIBLE: Type de cellule qui, dans la thérapie génétique des cellules somatiques, est prélevé sur un patient pour qu'on insère dans

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

son génome un gène correcteur, et qui est ensuite retourné au patient, portant le gène normal.

CELLULE SOUCHE: Cellule présente dans la moelle osseuse, qui donne naissance à tout l'éventail des cellules qui constituent le sang. Les cellules souches peuvent se reproduire pour former d'autres cellules souches, ou se différencier en lignées cellulaires formant les globules rouges et les globules blancs du sang.

CHROMOSOME: Structure située à l'intérieur du noyau de la cellule et portant l'information héréditaire codée dans les gènes qui sont composés d'ADN.

CLONAGE: Dans le cas des gènes, production de millions de copies d'une séquence spécifique d'ADN par l'utilisation de bactéries ou de virus.

CYTOPLASME: Ensemble des composants d'une cellule, à l'exception du noyau.

DIAGNOSTIC PRÉNATAL: Diagnostic de maladies génétiques ou d'autres troubles dans un foetus en développement.

ÉCHOGRAPHIE: Utilisation d'ondes sonores à haute fréquence pour produire des images du corps. Cette technique est utilisée en diagnostic prénatal.

ENZYME: Molécule protéique catalysant les réactions chimiques dans les cellules vivantes.

ENZYME DE RESTRICTION: Enzyme produite par une bactérie qui reconnaît et coupe une séquence de nucléotides spécifique (ou "site de reconnaissance") de l'ADN. L'enzyme a une fonction protectrice dans la cellule bactérienne. Les enzymes nommées endonucléases de restriction ont joué un rôle primordial dans la mise au point de la technologie de l'ADN recombinant. On connaît actuellement près de 600 enzymes distinctes.

ÉPISSAGE DES GÈNES: Insertion <u>in vitro</u> d'une séquence d'ADN dans une autre molécule d'ADN.

EXPRESSION: Activation de l'information contenue dans un gène.

FOETOSCOPIE: Un procédé qui utilise un instrument à fibre optique permettant la vision intra-utérine du foetus.

GÈNE: Séquence d'ADN contenant l'information nécessaire à la syntnèse d'une molécule spécifique de polypeptide ou de protéine. En génétique traditionnelle, on définissait le gène comme l'élément néréditaire fondamental porteur d'un trait unique.

GÉNOME: Ensemble de l'information contenue dans les gènes d'un organisme.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

HÉTÉROZYGOTE: Ayant deux différentes formes d'un gène donné sur les chromosomes appariés d'une cellule; par exemple, une cellule peut avoir une copie normale d'un gène et une copie défectueuse du même gène.

HOMOZYGOTE: Ayant deux copies identiques d'un gène donné sur les chromosomes appariés d'une cellule.

MALADIE MONOGÉNIQUE: Maladie causée par la défectuosité d'un seul gène. Près de 4 000 maladies monogéniques ont été identifiées.

MOELLE OSSEUSE: Substance molle et pulpeuse qui se trouve à l'intérieur des cavités osseuses. La moelle contient les cellules soucnes qui donnent naissance à toutes les cellules sanguines, y compris les éléments du système immunitaire.

MUTATION: Changement de la structure de l'ADN provoquant l'altération de l'information qu'il code.

NOYAU: Structure contenant les chromosomes à l'intérieur de la cellule.

NUCLÉOTIDE: Molécule de base des acides nucléiques, ADN et ARN. Du point de vue chimique, un nucléotide a trois composants: une base (dans l'ADN, ce peut être l'adénine, la thymine, la cytosine, ou la guanine; dans l'ARN, l'uracile remplace la thymine), une molécule de sucre, et un groupe phosphate.

ONCOGÈNE: Gène associé au processus de transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse. (Voir proto-oncogène)

PAIRE DE BASES: Les bases forment des paires sur chacun des brins de la molécule d'ADN. L'adénine s'apparie toujours avec la thymine, et la guanine avec la cytosine. Ce couplage spécifique forme le fondement de la réplication de l'ADN et de sa capacité de transmettre de l'information.

POLYMORPHISME DE LA LONGUEUR DU FRAGMENT DE RESTRICTION (PLFR): Variation de la longueur des morceaux d'ADN obtenus lorsque deux molécules d'ADN semblables sont coupées par une enzyme de restriction. Cette variation résulte d'une mutation qui a augmenté ou diminué le nombre des sites de reconnaissance de l'un des morceaux d'ADN. Les PLFR sont utilisés dans des études d'analyse de liaison servant au dépistage des porteurs de maladies génétiques.

PORTEUR: Personne qui porte un gène associé à une maladie génétique récessive et une copie de sa contrepartie normale. Généralement, le porteur ne manifeste pas de symptômes de la maladie.

PRÉLÈVEMENT DES VILLOSITÉS CHORIALES: Métnode de diagnostic prénatal qui consiste à prélever des échantillons des villosités cnoriales (projections en forme de doigts de la membrane entourant l'embryon au début de la grossesse). Les villosités ont la même constitution génétique que le

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

foetus. L'analyse des cellules par des métnodes diverses peut conduire à l'identification de maladies génétiques.

PROTO-ONCOGÈNE: Gène capable de se transformer en oncogène mais qui, en général, prend part aux fonctions normales de la cellule.

PROVIRUS: Copie de l'information génétique d'un rétrovirus qui est intégrée dans l'ADN d'une cellule infectée.

RÉTROVIRUS: Catégorie de virus dont le matériel génétique est formé d'ARN plutôt que d'ADN. Ces virus ont la capacité de copier leur ARN sous forme d'ADN à l'intérieur de la cellule hôte et d'incorporer cet ADN dans le génome de l'hôte sous forme de provirus. Pour cette raison, les rétrovirus ont, en qualité de vecteurs, des applications potentiellement importantes dans la thérapie génétique.

SOMATIQUE: Terme qui désigne tous les tissus de l'organisme, à l'exception des tissus reproducteurs ou germinaux.

SONDE: Court fragment d'ADN ou d'ARN dont la structure ou la fonction est connue, qui a été "marqué" avec un "marqueur" (comme un isotope radioactif) et qui permet de localiser et d'identifier un gène ou une séquence spécifique sur un chromosome.

TRANSCRIPTION: Procédé permettant à une séquence clé de nucléotides du gène d'être copiée à partir de l'ADN pour former une molécule à brin unique d'"ARN-messager". Il s'agit d'une étape clé de l'expression d'un gène.

TRANSDUCTION: Transfert d'ADN étranger dans une cellule par l'intermédiaire d'un virus utilisé comme vecteur.

TRANSFECTION: Transfert d'ADN étranger dans une cellule par des procédés chimiques ou physiques.

TRANSLATION: Processus permettant à l'information contenue dans une molécule d'ARN-messager d'être décodée et utilisée dans le contrôle de la synthèse de molécules de protéines ou de polypeptides.

VIRUS AUXILIAIRE: Rétrovirus défectueux ou avirulent, servant à aider un vecteur rétroviral à insérer un gène étranger dans le génome d'une cellule cible.

VIRUS VECTEUR: Virus qui a été altéré par la technologie de l'ADN recombinant afin de transférer de l'ADN étranger (par exemple un gène humain normal) à l'intérieur d'une cellule cible.